Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
Direktor: Prof. Dr. med. H. Röckl

Die Prüfung der Hautverträglichkeit von Medikamentzusatzstoffen und Medikamenten im Intracutantest unter besonderer Berücksichtigung der Sulfonamidabkömmlinge.

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernt Krauss
aus Amberg/Opf.

Würzburg 1966

1967

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
Direktor: Prof. Dr. med. H. Röckl

Die Prüfung der Hautverträglichkeit von Medikamentzusatzstoffen und Medikamenten im Intracutantest unter besonderer Berücksichtigung der Sulfonamidabkömmlinge.

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Bernt Krauss
aus Amberg/Opf.

Würzburg 1966

Referent: Privat-Dozent Dr. med. F. S c h r ö p l.

Korreferent: Professor Dr. med. H. R ö c k l.

Tag der Promotion: 31. 1. 67

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

Herrn Oberarzt, Priv. Doz. Dr. med. F. S c h r ö p l möchte ich für die Überlassung des Themas sowie die wertvollen Ratschläge bei der Anfertigung der Arbeit, Herrn Oberarzt Dr. med. G. O e h l s c h l a e g e l für die Beurteilung der histologischen Präparate, meinen besten Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. med. H. R ö c k l danke ich für die Übernahme des Korreferates und die mir in seiner Klinik gebotene Arbeitsmöglichkeit.

INHALTSVERZEICHNIS:

		Seite:
A.	Einleitung:	
	Neuzeitliche Medikamententwicklungsrichtung.	1
B.	Diagnostik des Allergens:	
	I. Geschichtliches.	4
	II. Diagnostische Methoden.	5
	1. Expositionsversuche.	5
	2. Epicutantests mit diversen Variationen.	6
	3. Intracutantests mit diversen Variationen.	9
	4. In vitro-Tests.	10
C.	Medikamentzusatzstoffe:	11
	I. Zusatzstoffe.	11
	1. Kapselmasse, Drageemantel, Corrigentien.	
	2. Komponenten-und Herstellungsverfahrensänderung.	15
	II. Intracutane Testung von Medikamentzusatzstoffen.	17
	1. Arbeitsmethode.	17
	2. Herstellung der Injektionslösungen.	17
	Aufbereitung der Kapselmasse.	
	Aufbereitung des Dragee-Mantels.	
	3. Bewertung der Reaktionen.	18
	4. Ergebnistabellen.	20
	III. Besprechung der Untersuchungsergebnisse.	22
	Makroscopischer und histologischer Befund.	
D.	Sulfonamide, Antidiabetica und Saluretica.	25
	I. Entwicklung und Nebenwirkungen der Sulfonamidderivate.	25
	1. Entwicklung der Sulfonamide.	25
	2. Entwicklung der Antidiabetica und Saluretica	30
	3. Nebenwirkungen der Sulfonamidderivate.	34
	4. Tabellen über chem. Struktur, Löslichkeit u. Formeln.	43

Seite:

II. Intracutane Testung der Sulfonamide, Antidiabetica und Saluretica. 52

1. Arbeitsmethode. 52
2. Bewertung der Reaktionen. 54

III. Ergebnistabellen: 55
Im Tierversuch:
1. Testergebnisse von Ampullen-Inhalt. 55
2. Testergebnisse von Reinsubstanz. 64
3. Testergebnisse von suspendierten Tabl. 65
4. Testergebnisse von Lösungssubstanzen. 66

Auf menschlicher Haut:
1. Testergebnisse von Ampullen-Inhalt. 68
2. Testergebnisse von Reinsubstanz. 71
3. Testergebnisse von suspendierten Tabl. 72

IV. Besprechung der Untersuchungsergebnisse. 73
Makroskopischer und histologischer Befund.

E. Praktische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für den Intracutantest. 78

F. Zusammenfassung. 80

G. Literatur-Verzeichnis. 81

H. Lebenslauf. 87

Anhang. 88

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544724_0033

A. Neuzeitliche Medikamententwicklungsrichtungen.

Wenig Neues bietet die Feststellung, daß der Verbrauch an Medikamenten von Jahr zu Jahr konstant und ständig zunimmt. Annoncen in Illustrierten, Werbung in Film und Fernsehen, Zeitschriften und Funk sorgen für ständige Marktausweitung. "Aufklärung" und eingehende Schilderung der Symptome von Krankheiten hat zur Selbstbehandlung geführt, der Griff zur Tablette ist zum Reflex geworden. Die Hausapotheke gehört heute zum obligaten Einrichtungsgegenstand und neben dem vom Arzt verordneten Medikament werden Arzneimittel eingenommen ohne ärztliche Verschreibung, seien es schmerzlindernde, schlaffördernde oder beruhigende Medikamente.

Die oft frappante therapeutische Wirkung der modernen Medikamente hat das Zutrauen der Ärzteschaft und des Publicums zur medikamentösen Wirkung gesteigert. Wie gross dieses Vertrauen werden kann zeigt der zu Beginn der chemotherapeutischen Ära in Amerika geprägte Satz:"Give me Prontosil and let me alone." Nicht für jede Krankheit sondern für jedes Symptom gibt es eine "Spezialität" und die rote Liste umfaßt heute eine Zahl von ca. 35 000 Praeparaten.

Sicher hat diese Entwicklung eine Reihe von positiven Momenten aufzuweisen. Der Landarzt der früher jeden asthmatischen Anfall, oft über weite Strecken entfernt, durch eigenes Eingreifen coupieren mußte, kann sich diesen Weg heute meist ersparen, verfügt doch der Patient über sehr aktive therapeutische Substanzen in Zäpfchen-und Tablettenform welche die Injektion überflüssig machen.

In wie weit jedoch der Nagellack mit antimykotisch wirksamer Substanz und das Antimykoticum mit Cortison-und Antibioticakomponente als positive Momente dieser Entwicklung anzusehen sind, sei offen gelassen. Neben der Entwicklung der Kombinationspraeparate hat sich vornehmlich in jüngster Zeit eine andere Entwicklungsrichtung in den Vordergrund geschoben. Der mentholartige, typisch charakteristische Geruch eines Einreibemittels wurde durch Parfüm-Aromastoffe ersetzt, die Tablette, verbessert durch Orangen-und Zitronengeschmack, schmeckt nicht mehr nach Medikament. Man spricht von der Konfektionierung und meint damit den Abbau geschmacklicher, geruchsbedingter und nicht zuletzt optischer Schranken (s. Tabelle I; Seite 14).

Mit dem ständig steigenden Verbrauch von Medikamenten, der ständigen Neuschaffung therapeutisch aktiver Substanzen und neuer Konfektionierungsmethoden, erlangen die Nebenerscheinungen dieser Medikamente zunehmend Bedeutung. Geringe Unpässlichkeiten, vegetative Dystonie, Aufregung und Spannungsgefühl, Obstipation und Meteorismus werden mit diversen Drogen angegangen. Die oft nicht unerheblichen Nebenwirkungen werden ignoriert, bewußt oder unbewußt übersehen. Durch täglichen, routinemäßigen Gebrauch kommt es häufig zur Kumulation der Substanzen, andererseits zum Gewöhnungseffekt welcher immer höhere Dosen erfordert. Successive hiermit wächst die Gefahr der Nebenerscheinungen. Nach Jahren, jahrelangem Gebrauch können Spätfolgen dieses Medikamentabusus auftreten etwa im Sinne einer chronisch schleichenden

Lebercirrhose mit dystrophischen Schüben. Es besteht aber auch die Möglichkeit einer Sensibilisierung gegen diese Arzneimittel, so dass bei wiederholter Einnahme des Medikaments der plötzliche Tod die Folge sein kann.

Um zu erfassen inwieweit ein Patient bereits gegen gewisse Substanzen oder chemische Körper sensibilisiert ist, bedient sich der Arzt einer Reihe von Testmöglichkeiten, unter anderem des Intracutantests. Jedoch nur bei Kenntnis der Hautverträglichkeit beim nichtsensibilisierten Patienten, läßt sich eine Aussage über ein positives oder negatives Testergebnis treffen.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es festzustellen, ob Medikament-Zusatzstoffe oder Medikamente -Sulfonamide, Antidiabetica und Saluretica- welche offensichtlich zu einer Sensibilisierung führen können, im Intracutantest zu testen sind. Des weiteren wurde versucht zu ermitteln, welche Reaktionen durch Lösungsvermittler, Farbstoffe, Aromastoffe und sonstige Zusatzstoffe, bei intracutaner Injektion, in der Epidermis, Cutis und Subcutis ausgelöst werden.

B. Diagnostik des Allergens:

I. Geschichtliches:

Das Phaenomen einer Überempfindlichkeit gegen Nahrungsmittel oder äussere Reizstoffe war schon den Ärzten der Antike bekannt. Aus schriftlichen Überlieferungen sind Diätvorschriften bekannt, die besonders solche Nahrungsmittel berücksichtigten, die häufig als Allergene wirksam sind. Auch das Phaenomen einer allergischen Reaktion auf Blumen ist seit Jahrhunderten bekannt. Die Ausschaltung bronchialer Reizstoffe durch Badekuren und Klimawechsel war fester Bestandteil der Ordination damaliger Ärzte. Erinnert sei an die vielen Badeorte Roms und Athens die in der Hochblüte dieser Reiche gesellschaftlicher Mittelpunkt waren.

Weniger bekannt ist, dass ebenfalls die Anwendung von Hauttests auf äußerliche Reizstoffe schon vor Jahrhunderten beschrieben wurde. Sir Kenelme Digby der 1645 in London lebte und Hofarzt des englischen Königshauses war, hatte bereits zur damaligen Zeit eine Schrift verfaßt die den Titel trug:"Antipathie und Sympathie." Inhalt dieser Schrift sind Beobachtungen über Nahrungsmittelallergien und Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut. Unter anderem wird das Kontaktekzem einer Kammerzofe der Königin in seiner Morphologie ausführlich beschrieben und erläutert. Durch Auflegen verschiedener Blumen-und Blütenblätter sowie auf Grund einer exakten Anamnese kommt Sir Kenelme Digby schließlich zu dem Schluss, dass es sich um die"Antipathie" gegenüber Rosenblätter handeln müsse. Durch Auflegen eines Rosenblattes auf die Wange seiner Patientin

konnte er eine positive lokale Reaktion auslösen. Darüber hinaus vermochte er bereits das Streuphaenomen richtig zu deuten wenn er berichtet, die Patientin sei auf Grund des Auflegens eines Rosenblattes von einer vollkommenen "Antipathie" ergriffen worden (MACALPINE und HUNTER, 17).

II. Diagnostische Methoden.

Zur Aufdeckung einer allergisierenden Noxe ist in erster Linie eine genaue und exakte Anamnese von Bedeutung. Ein weiterer Hinweis kann das klinische Bild sein, die Morphe eines Exanthems kann als Wegweiser dienen. Sehr oft aber müssen spezielle Untersuchungsmethoden angewandt werden um schließlich die allergisierende Noxe zu erfassen.

1. Expositionsversuche.

Von vielen Autoren wird der Expositionstest immer wieder als der zuverlässigste Test zur Diagnose der allergisierenden Substanz bezeichnet. Leider ist bei diesem Test der Patient einer Exposition mit der fraglichen Substanz bez. dem Medikament ausgesetzt. Dies bringt die Gefahr des Wiederauftretens eines bereits abgeklungenen Hautausschlages mit sich oder aber eine Verschlimmerung desselben. Bei dem Expositionstest eines innerlich eingenommenen Medikaments kann jedoch eine Reihe viel schwerwiegenderer Symptome auftreten wie Kreislaufschwäche, Kollaps, Schock und Agranulozytose.
Die Gefahren der Exposition sind naturgemäß kleiner, wenn nur ein kleines Quantum des fraglichen Medikaments oder der fraglichen Substanz in Form eines Hauttests appliziert

wird. Praktisch stellt somit der Hautläppchentest einen kleinen Expositionsversuch dar mit deutlich verringerten Quanten sowie verringerter Konzentration. Die Expositionsversuche im Einzelnen sind:

Der Expositionsversuch durch orale Einnahme oder subcutane bez. intravenöse Injektion des Medikaments.

Klinische Beobachtung nach Exposition. Neben Hauterscheinungen, Beobachtung kurzfristiger allergischer Manifestationen wie Rhinitis vasomotorica, Asthma pulmonale, Kreislaufschwäche, Pulsbeschleunigung, Darmkrämpfe und Pelveoperitonitis spastica.

Blutbildkontrolle nach Exposition.
Leukozytensturz und Thrombozytensturz.

2. Epicutantests.

Gewerbliche Noxen werden meist mit Hilfe der Epicutantests eruiert. Inwieweit Medikamente als gewerbliche Noxen aufzufassen sind, kann man ersehen, wenn man die Zahl derer ermittelt, die in pharmazeutischen Fertigungsbetrieben und Apotheken, im Arztberuf und im Pflegedienst tätig sind. Dazu kommt die grosse Zahl von Patienten die durch jahrelange Anwendung von äußerlichen Medikamenten auf diese Substanzen schließlich allergisch reagierten im Sinn eines Kontaktekzems.
Gewerbliche Noxen gelangen meist von außen auf die in der Regel unverletzte Haut. Zuweilen kann diese jedoch verletzt oder irritiert sein. Um den jeweiligen Verhältnissen, die bei der Ausübung des Berufs herrschen, Rechnung zu tragen, sind bei der Testung analoge Bedingungen zu schaffen. Mechanische, chemische und

physikalische Irritationen sind neben der primären Noxe zu berücksichtigen, weswegen eine ganze Reihe von Variationen des Epicutantests ausgearbeitet wurden. Es sind hier zu nennen die Proben auf scarifizierter Haut, auf entfetteter und weiter vorbehandelter Haut sowie nicht zuletzt vorbestrahlter Haut. Ist die Noxe flüchtiger Art, gibt es den Glasglockentest um dadurch einen Dunst-und Flüssigkeitsspiegel von längerer Dauer aufrechtzuerhalten.

Prinzipiel ermöglicht der Epicutantest eine Prüfung auf die toxische Wirkung der Noxe sowie auf die allergische Reaktionslage gegenüber der Noxe. Will man die erstere eruieren, legt man Läppchenproben steigender Konzentrationsstärke auf und beobachtet bei welchen Werten die Hautschädigung eintritt. Der "Hautgesunde" wie der "Hautkranke" werden im Fall einer toxisch bedingten Hautlaesion den gleichen Wert der Konzentrationsstärke aufzuweisen haben. Besteht eine allergische Reaktion gegenüber der Noxe, wird der "Hautkranke" bei einem weitaus geringerem Konzentrationswert auf die Noxe reagieren. Die verschiedenen epicutanen Testmethoden sind:

Die Läppchenprobe nach Jadassohn-Bloch.

Variationen der Jadassohn-Bloch Läppchenprobe.

Die Läppchenprobe auf vorbereiteter Haut von Gougerot.
("3-fach Probe auf entfetteter, glaspapierangerauter, scarifizierter Haut.)

Die Abrissprobe nach Spier und Sixt.
(Tesafilmabriss.)

Der Ermüdungstest nach Shelansky.
(15maliger Test auf gleicher Hautstelle.)

Die Tropfmethode nach Dolgoff und Wedroff.
(ohne Abschluss. Die Feuchtigkeitsabdunstung wird erhalten, die Auflockerung der Hornhaut verhindert.)
Die belichteten Läppchenproben.
Der Oberlidtest nach Rabeau.
Der Jontophoresetest nach Haxthausen.
Glas-und Kunststoffglockentests.
Dunstprobentest nach Miescher.
Alkalineutralisationstest -und Alkaliresistenztest.

Mit Hilfe dieser Hauttests lassen sich entweder gezielte Proben, Routineproben oder Gruppenproben durchführen. Besonders mittels der Gruppenproben kann man Hinweise auf die Noxe finden, so der Patient keine anamnestischen Angaben zu geben in der Lage ist. Der beste Test ist jedoch der Expositionstest im Sinne eines Arbeitsversuches. Das komplizierte Zusammenspiel von dispositionellen Momenten und äußeren Faktoren, die Arbeitsbedingungen welche bei jedem Gewerbeekzem bestehen, lassen sich nicht ohne weiteres mit den Mitteln der diversen Epicutantest - variationen nachempfinden. Erwähnt sei hier das Beispiel einer in der pharmazeutischen Industrie tätigen Person etwa in einer Verpackungsabteilung eines antibiotischen Puders. Diverse vorangehende Desinfektionsmaßnahmen, UV -Schleusen und laufende UV -Bestrahlung im Arbeitsraum, klimatisiertes Milieu und feuchtigkeitsreduzierte Luft sind hier unter anderem die Arbeitsbedingungen. Diese Bedingungen im Epicutantest nachzuempfinden ist kaum möglich. Selbst in Betrieben welche Elektronikelemente anfertigen, wird heute unter ähnlichen Bedingungen gearbeitet.

3. Intracutantests.

Der nicht ungefährliche Intracutantest erfordert eine Reihe von strengen Kautelen. Wegen der Gefahr eines allergischen Schocks müssen Kreislaufmittel, Cortisonpraeparate und Antihistaminica sowie Sauerstoff in greifbarer Nähe sein. Nur grosse Verdünnungen der in Frage kommenden allergisierenden Substanzen sowie sterile Lösungen dürfen in Anwendung kommen. Die Variante des Intracutantests, der Scarificationstest ist zwar weniger gefährlich, aber andererseits geringer empfindlich. Wenngleich beim Intracutantest schon wiederholt Schockerscheinungen schwerster Art, ja selbst Todesfälle sich ereigneten, ist letzterer doch zweifelsohne dem Scarificationstest an Aussagekraft überlegen und nicht aus der Reihe der Testmethoden wegzudenken.

Von einem positiven Intracutantest spricht man, wenn als Sofortreaktion eine Quaddel entsteht. Die Ausbeute von Sofortreaktionen bei der Urticaria im allgemeinen und dem urticariellen Arzneimittelexanthem im besonderen ist relativ klein. Regelmässig positive Reaktionen sieht man in erster Linie bei der Serumkrankheit oder bei Allergien auf eiweißhaltige Vaccine, Immunsera und Hormone.

Von der Überlegung ausgehend, dass durch Mischung des Arzneimittels mit körpereigenem Serum des Patienten das Hapten in das Vollantigen übergeführt werden könne, führten DAMESCHECK und COLMES die Intracutantestung mit einem Allergen-Eigenserumgemisch ein. Eine weitere Variation des Intracutantests wurde von RAJKA jr. entwickelt und eingeführt. Hierbei handelt es sich um die Kombination des Haptens mit menschlichem Gam-

-maglobulin. Schließlich hat LEFTWICH eine Methode ausgearbeitet, bei welcher Serum einer Kontrollperson, welche das betreffende Medikament eingenommen hatte, dem Patienten mit dem Exanthem intracutan eingespritzt wird. Er erzielte mit dieser Methode eine beachtliche Reihe von positiven Sofortreaktionen. Leider ist das Resultat der Intracutanproben manchmal schwer zu beurteilen da der toxische Effekt oft nicht bekannt ist und deshalb in jedem Fall Kontrollproben bei "Hautgesunden" mitlaufen müssen. Besonders schwierig sind die Spätreaktionen nach 24 Stunden und nach 48 Stunden zu beurteilen, da sehr viele Medikamente als obligat toxische Wirkung eine Papel mit entzündlicher Rötung und Schwellung verursachen, so daß eine positive Reaktion nicht ohne weiteres als Überempfindlichkeitsreaktion bewertet werden darf.

Vornehmlich die Feststellung eines eventuell toxischen Effektes von Sulfonamiden und Sulfonamidderivaten im Intracutantest, ist Aufgabe der vorliegenden Arbeit.

4. In vitro-Tests.

Die Feststellung einer allergischen Noxe würde ausserordentlich erleichtert, wenn man eine zuverlässige Methode hätte, durch einen in vitro-Versuch mit dem Serum des Patienten das Antigen zu ermitteln. Viele Methoden wurden schon angewendet, ohne dass jedoch ein zuverlässiger Routinetest daraus resultiert hätte. Es sind zu nennen:

Komplementbindungsreaktionen.

Agglutinations- und Praecipitationsmethoden.

Nephelometertests.

Blutkuchenretraktionstests.

Thrombozytenagglutinationstests.

Schließlich wurden, um den Erkrankten nicht der Exposition auszusetzen und damit einer Gefahr, verschiedene Tests entwickelt, durch welche versucht wurde, den Antikörper auf ein tierisches Wesen zu übertragen. Die Reaktion sollte dann am Tier beobachtet und ausgewertet werden. Die Resultate waren auch hierbei nicht überzeugend. Erwähnt sei hier die Methode nach Prausnitz-Küstner sowie deren Vartiationen und mannigfaltigen Modifikationen. (Dermatologie und Venerologie, GOTTRON, H. A. und SCHÖNFELD, W. I.)

C. Medikament-Zusatzstoffe:

I. Zusatzstoffe:

Kapselmasse, Drageemantel, Corrigentien.

Nur wenige Praeparate werden heutzutage noch in ihrer ursprünglichen Form, der Lösung, dem Pulver und der Tablette von den "Spezialitätenherstellern" in den Handel gebracht, bez. vertrieben. Man spricht heute von einer Konfektionierung der pharmakologisch wirksamen Substanzen in Pastillenform, Dragee- und Kapselform, stellt Perlen und Sublinqualtabletten her, entwickelt gutschmeckende Kautabletten und Schlucktropfen, schließlich gar Lutschtabletten mit Orangengeschmack und medizinische "Coktails"auf Südweinbasis. (s. Tabelle I.)
Neben dem Geschmack soll, so scheint es, das Auge nicht zurückstehen und so erhalten die Tabletten bez. Kapseln die ausgefallensten Farben und Formen. Es gibt mosaikartige Tabletten, Mehrschichttabletten in Retardform mit jeweils anderer Schichtfarbe, schwarzgrüne und rotblaue Kapseln, endlich Snap-und Bitabstabletten sowie Combi-Draggees, wobei das braune Dragee am Abend, das helle Dragee tagsüber einzunehmen sind. (s. Tabelle I.)

Wie viele Schichten eine sog. Mehrschichttablette haben kann, sei an Hand des Beispiels Govil^{R} kurz aufgezeigt. Bei diesem Praeparat handelt es sich um ein 2-Phasenwirkungspraeparat bei Angina pectoris. Die Schichten sind im Einzelnen: Deckschicht, Isolierschicht, erste Zuckerschicht, Nitroglycerinträgerschicht, Signalschicht mit Zitronenaromaschicht, zweite Zuckerschicht, Kernschicht. Zuzüglich zu diesen Schichtsubstanzen kommen fünf pharmakologisch wirksame Substanzen, nämlich Nitroglycerin in der sog. Mantelschicht und Pentaerythrityltetranitrat, Nikotinsäure, Mandelsäurebenzylester sowie Phenylaethylbarbital in der sog. Kernschicht. Zusammengerechnet sind also zumindest rund ein Dutzend Substanzen in dieser Tablette, bez. diesem Dragee enthalten. (Aus demSTADA-Chemie Prospekt des Praeparats Govil^{R}.) Eingenommen wird das Medikament wie folgt: Bei drohendem Anfall ist das Govil-Dragee einzunehmen und heftig zu lutschen. Das im Mantel enthaltene Nitroglycerin kommt -perlinqual resorbiert- schnell zur Wirkung und coupiert oder verhindert den Anfall. Nach längerem heftigen Lutschen tritt Zitronengeschmack auf. Dies ist das Signal (Signalschicht) den Rest des Dragees zu schlucken. Die Inhaltsstoffe des Kerns, nun intestinal resorbiert, schirmen für längere Zeit gegen weitere Anfallsauslösungen ab. Die Substanzen im Zentrum des Dragees verringern durch Sedierung die Anfallsfurcht und setzen die Krampfbereitschaft deutlich herab. (Govil^{R}-Prospekt)

Zweifelsohne mögen bei der modernen Konfektionierung nicht in Abrede zu stellende psychische Momente eine Rolle spielen, - Kinder nehmen nun einmal gut schmeckende Medikamente lieber- aber gerade diese Zusatzstoffe die vornehmlich im Dragee-

-mantel bez. der Kapselmasse enthalten sind, können oftmals als Allergene wirken und sind kaum zu eruieren, da sie von den Herstellern, zumindest in den wissenschaftlichen Prospekten der jeweiligen Praeparate, sehr selten angegeben werden. Es handelt sich hierbei neben Süss- und Trägerstoffen, Zuckern und Gelatine, vornehmlich um Aromastoffe- und Farbstoffe.

CALAS und CASTELAIN (4) berichten von einem Patienten der regelmäßig auf die Verabreichung eines Antihistaminpraeparats in Drageeform mit einem Quincke-Oedem, Migraene und Diarrhoe reagierte. Ein Praeparatwechsel -es wurde die gleiche pharmakologische Substanz verabreicht- ohne farbigen Drageemantel in Tablettenform, führte zu keinerlei Erscheinung. Ein nochmaliger Praeparatwechsel im Sinne eines Reexpositionstests mit dem primär verwendeten Medikament führte prompt zu einem Recidiv. Schließlich wurde der Patient mit den einzelnen Komponenten des Medikaments getestet. Mit der Lösung des Farbstoffes im Drageemantel ergab sich ein positiver Ausfall.

Über einen weiteren, ähnlich gelagerten Fall berichten die beiden Autoren gleiche Testergebnisse.

Die nachfolgende Tabelle bringt einen Überblick über die heute gebräuchlichen modernen Medikament-Formen.

Tabelle I. Moderne Medikament-Formen:

Kapseln:

Steckkapseln farblos u. durchsichtig. Inhalt:Farbloses Granulat.
Steckkapseln farblos u. durchsichtig. Inhalt:Farbiges Granulat.
Steckkapseln farblos u. durchsichtig. Inhalt:Mehrfarbiges Granulat.
Steckkapseln teils farblos u. durchsichtig, teils mit farbigem Deck-
-hütchen. Inhalt:Mehrfarbiges Granulat. (z. B. Jatroneural)
Steckkapseln einfarbig:(z. B. Rondomycin, orange Frabe)
Steckkapseln mehrfarbig:(z. B. Librium, schwarz-grün)
Verschweißte Kapseln einfarbig: (z. B. Lipostabil, braun)
Verschweißte Kapseln mehrfarbig:(z. B. Essaven, blau-rot)
Perl-oder erbsförmige Kapseln durchsichtig:(z. B. Felicur)
Perl-oder erbsförmige Kapseln farbig:(z. B. Micoren, rot)
Gerstenkornförmige Kapseln farbig:(z. B. Fortabol, braun)
Tropfenförmige und bohnenförmige Kapseln. (Scherer-Kapseln)

Tabletten:

Einschicht-Zweischicht und
Mehrschichttabl. (z. B. Perspiran)
Retard-Tabl. (z. B. Perspiran protr.)
Bitabs -Tabl. (z. B. Triaminic)
Mikro -Tabl. (z. B. Mexaform"S")
Snapp -Tabl. (z. B. Perspiran)
Ring -Tabl. (Ringform-Tabl)
Tafel -Tabl. (z. B. Os bil)
Kau - Tabl. (z. B. Masigel "K")

Brause-Tabl. (z. B. Cebion)
Lutsch -Tabl. (z. B. Completovit)
Mosaik-Tabl. (z. B. Bellergal)
Oblong-Tabl. (z. B. Rastinon)
Kakau -Tabl. (z. B. Calcipot)
Mikronisierte-Tabl. (Intestopan)
Sublinqual-Tabl. (Testoviron)
Tablongetten:(Acedicon)
Ultra-disperg. -Tabl. (Fulcin"S")

Lösungen und Tropfen:

Saft geschmacksverbessert. (Beromycin-Saft)
Saft-Konzentrat tassenfertig (atma-sanol)
Saft auf Südweinbasis. (Reaktivan-Saft)
Pulvertee-tassenfertig. (Soluvetan)
Tubentee -tassenfertig. (Dep. veg. Natterm.)
Elixir-Einmalportion(Ferlixir)

Schlucktropfen. (Arbid)
Schluckbrei. (Prothrombin)
Trink-Ampullen. (Otrun)
Geschmacksverb. Tropfen
(z. B. Essaven-gtt.)
Balsam ohne Mentholgeruch:(Menthoneurin)

Salben:

Sole:(Furacin-Sol)
Gele:(Aristamid-Gel)
Serole:(Placenta-Serol)

Crems:(fettarm-fettreich, mit und ohne Parfüm)
Lotion:(Gel-artig)
Sprays und Aerosole:(Frigen-Treibsatz mit
Parfüm-Aromastoffen.)

b. Komponentenänderung und
Änderung der Herstellungsverfahren:

Mannigfache Gründe und zwingende Notwendigkeit können den Hersteller einer Spezialität veranlassen, die Einzelkomponenten seines Praeparats zu ändern. Über 6o Spezialitäten enthielten vor einigen Jahren als sedierende Komponente Talidomid, die chemische Substanz des Medikaments Contergan^{R}. Dieser Zusatz mußte plötzlich durch andere sedierende Komponenten ersetzt werden, teils durch Barbitale und Meprobamat, teils durch Phenothiazinderivate und Tranquillizer anderer chemischer Struktur. Der Name der Spezialität jedoch blieb meist unverändert. Manchmal wird in Ausnahmefällen, der Spezialitätenbezeichnung das Wörtchen "neu" beigefügt, meist wenn sich die therapeutische Dosis ändert, bez. "Alte Einheiten"in"Neue Einheiten" umbenannt werden. (z. B. Cortrophine "Z".) Eine andere Möglichkeit besteht darin, den Namen teilweise zu ändern, so es die Zusammensetzung des Medikaments erfordert. (z. B. Umbenennung des Pinimenthol-Balsam in Piniol-Balsam.) Welche Folgen plötzliche Dosisveränderungen verursachen können sei hier kurz aufgezeigt. Vor geraumer Zeit wurde das Praeparat Rastinon^{R} in einer neuen Packung und zugleich in einer veränderten Dosis zu 1, 0 gegenüber früher 0, 5 g in den Handel gebracht. Ein Diabetiker der bislang von den Tabl. zu 0, 5 g tägl. 3 mal 1 Tabl. eingenommen hatte, nahm in Unkenntnis der neuen Dosis von den nunmehr 1, 0g Tabl. ebenfalls tägl. 3 mal 1 Tabl. ein. Es kam, wie zu erwarten war, zu hypoglykaemischen Zuständen, schliesslich zum hypoglykaemischen Schock (Eigene Beobachtung).
Wird nun stillschweigend die Zusammensetzung eines Praeparats, aus welchen Gründen es auch immer geschehen mag, geändert, ist

es durchaus möglich, dass ein jahrelang gut vertragenes Medikament plötzlich zu Unverträglichkeitsreaktionen führt. Als Beispiel seien die sog. "Coronarerweiterer" angeführt, welche im Lauf der Zeit alle die Zusatzkomponente Barbitursäure erhielten. (Sedapersantin, Segontin S, Intensain S, Isoptin S.)
Nicht nur die Zusammensetzung kann variiert werden, auch der Herstellungsvorgang kann plötzlich geändert werden.
HORNSTEIN und FARTASCH (10) berichten über eine aktive Schutzimpfung gegen Tetanus als Ursache einer chronisch rezidivierenden Urticaria. "Ein Patient erhielt auf Grund eines Betriebsunfalls eine Aktiv-Impfung mit Tetanol die zu einer Urticaria schwersten Grades führte mit chronischen Recidiven. Eine eingehende Anamnese ergab, dass der Patient 1954 Pferdeserum erhalten hatte und 1959 aktiv geimpft wurde mit Mehrfachserum. Nachforschungen bei der Herstellungsfirma des Tetanols ergaben, dass zur Züchtung und Gewinnung der Tetanuserreger bzw. des durch Formalin abgeschwächten Tetanustoxins bis 1960 pferdeserumversetzter Kulturagar verwendet wurde. Ab 1960 wurde ein pferdeserumfreies Kulturmedium verwendet. Ein mit neu hergestelltem Tetanol vorgenommener Reexpositionstest nach vorangegangenem Skarifikationstest verlief negativ."
Beide Verfasser berichten über einen weiteren, ähnlich gelagerten Fall.
Schliesslich sei noch auf einen weiteren Punkt hingewiesen. Nicht die Substanz eines pharmakologisch wirksamen Stoffes ist gesetzlich geschützt gegen unbegrenzte Nachahmung, sondern der Produktionsvorgang bez. das Herstellungsverfahren. Gelingt es einer Firma auf anderem Weg zur selben Substanzherstellung zu kommen, ist gegen die Aufnahme einer Produktion dieses Stoffes wenig einzuwenden. Ob sich hierbei nicht doch "Verunreinigungen" einstellen, sei dahinge-

-stellt. Jedenfalls ist zu beobachten, dass oftmals die "gleiche Substanz" von ein und dem selben Patienten bei anderem Hersteller nicht reaktionslos vertragen wird.

II. Intracutane Testung von Medikamentzusatzstoffen.

In einer ersten Versuchsreihe sollte festgestellt werden in wie weit im Intracutantest Kapselmasse und Kapselfarbstoff Hautveränderungen auslösen. Erwartet wurden entzündliche Reaktionen, eventuell Granulombildung oder Nekrosebildung sowie Phagozytose des Farbstoffes, wie sie bei Tätowierung mit Tusche vorkommt.

1. Arbeitsmethode:

Zur Durchführung der intracutanen Testung im Tierversuch wurden Albino-Meerschweinchen verwendet. Das Durchschnittsgewicht der Tiere betrug ca. 4oog; das Durchschnittsalter 12-14 Wochen. Es wurden ausschließlich männliche Tiere verwendet. Die Tiere wurden an beiden Seiten entlang der Bauchhaut sorgfältig rasiert und mit jeweils mehreren Markierungslinien versehen. Cranial und caudal dieser Markierungslinien wurden die intracutanen Testquaddeln injiziert.

Unter aseptischen Kautelen wurden 5mml (± 2mml) der jeweils zu testenden Substanz intracutan verabreicht. Es bildete sich in der Regel eine deutlich erhabene Quaddel von ca. 2-3 mm Durchmesser.

2. Herstellung der Injektionslösungen:

Steckkapseln wurden eröffnet, verschweißte Kapseln mit Scherenschlag längsgespalten. Im Pressluftstrahl und durch Spülung in kaltem Wasser wurden sorgfältig Medikamentreste entfernt.

Anschließend wurden die Kapseln zerkleinert und im Reagenzglas in physiologischer Kochsalzlösung inkubiert. Unter kurzer Erwärmung über dem Bunsenbrenner auf ca. 60° gingen die Kapseln in Lösung. Das Verhältnis Lösungsmittel und Kapselmasse wurde empirisch dahingehend ermittelt, dass bei Raumtemperatur Gelatinierung eintrat, im Wasserbad bei ca. 30-35° Verflüssigung. Dieses Verhältnis betrug etwa 8 Kapsel-Hütchen zu 1,5 ml isotonischer Kochsalzlösung, bez. zwei ganze Kapseln (± eine halbe Kapsel) je nach Grösse der jeweiligen Kapseln.

Bei der Injektion am Tier wurden die Reagenzgläser im Wasserbad von ca. 35° inkubiert. Die Injektionsspritzen wurden im Sterilisator auf ebenfalls 35° angewärmt um ein Gelatinieren der zu injizierenden Substanz im Glaszylinder zu vermeiden.

Zur Aufbereitung des Dragee-Mantels als Injektionslösung wurde der Dragee-Mantel inclusive des Farbstoffes vorsichtig mit dem Messer abgeschabt. Das so gewonnene Pulver wurde mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und über dem Bunsenbrenner durch kurzes Erwärmen in Lösung gebracht. Anschließend erfolgte die intracutane Injektion.

3. Bewertung der Reaktion:

Entsprechend dem Lokalbefund wurden die Bewertungen 4 bis ϕ aufgestellt. Es bedeutet die

Bewertung 4: Nekrosenbildung bez. Erosions-oder Ulcusbildung.

Bewertung 3: Zentral-anaemische Reaktion mit Infiltrat.

Bewertung 2: Tastbares Infiltrat im Sinn einer Papel.

Bewertung 1: Deutliche Rötung.

Bewertung ±: Erythem im Bereich der Einstichstelle.

Bewertung ϕ: Keinerlei Reaktion.

Zwischenbewertungen 1-2 oder 2-1 bedeuten eine Zunahme oder Reduzierung des Lokalbefunds.

Ablesungen erfolgten zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Eine erste Ablesung erfolgte 12^h post injektionem, eine Zweite 24^h - eine dritte Ablesung 72^h post injektionem. Mehrere Probe-Excisionen wurden, je nach Lokalbefund ebenfalls zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen.

Die Beurteilung derselben findet sich unter Punkt III, dem Kapitel: Besprechung der Untersuchungsergebnisse.

Die im Anschluss folgende Tabelle II zeigt ausführlich die jeweiligen Reaktionen.

Tabelle II. a) Testergebnisse der Intracutantests von Kapselmasse beim Meerschweinchen.

Befunde:

Tier No:	Kapselmasse:		12^h p. Inj.	24^h p. Inj.	48^h p. Inj.
100	Copyronilum:	(grün)	2	1	Ø
	Copyronilum:	(gelb)	2	1	Ø
	Digloxacillin:	(blau)	2	±	Ø
	Digloxacillin:	(weiß)	2	1	±
101	Copyronilum:	(grün)	2	±	Ø
	Copyronilum:	(gelb)	2	1	Ø
	Digloxacillin:	(blau)	2	±	Ø
	Digloxacillin:	(weiß)	2	1	±
102	Copyronilum:	(grün)	2	1	Ø
	Copyronilum:	(gelb)	2	1	Ø
	Digloxacillin:	(blau)	2	±	Ø
	Digloxacillin:	(weiß)	2	1	1
103	Multibionta:	(rot)	2	±	Ø
	Fortabol:	(braun)	±	Ø	Ø
	Librium:	(schwarz)	2	1	Ø
	Librium:	(grün)	2	1	±
104	Multibionta:	(rot)	2	±	Ø
	Fortabol:	(braun)	±	Ø	Ø
	Librium:	(schwarz)	2	1	±
	Librium:	(grün)	2	1	±
105	Multibionta:	(rot)	2	±	Ø
	Fortabol:	(braun)	±	Ø	Ø
	Librium:	(schwarz)	2	1	Ø
	Librium:	(grün)	2	2	1

Fortabol: Kapselmasse in physiologischer Kochsalzlösung kaum löslich.

Tabelle II. b) Testergebnisse der Intracutantests vom Dragee-Mantel beim Meerschweinchen.

Befunde:

Tier No:	Dragee-Mantel:		12^h p. Inj.	24^h p. Inj.	48^h p. Inj.
106	Sp.-Euvernil:	(gelb)	2	1	±
	Arctuvan:	(braun)	2	1	Ø
	Pacepir:	(rot)	1	±	Ø
	Segontin:	(grün)	1	1	Ø
107	Sp.-Euvernil:	(gelb)	2	1	Ø
	Arctuvan:	(braun)	2	±	Ø
	Pacepir:	(rot)	2	1	±
	Segontin:	(grün)	1	±	Ø
108	Sp.-Euvernil:	(gelb)	2	1	Ø
	Arctuvan:	(braun)	1	±	Ø
	Pacepir:	(rot)	2	±	Ø
	Segontin:	(grün)	1	±	Ø
109	Sp.-Euvernil:	(gelb)	1-2	1	Ø
	Arctuvan:	(braun)	2	1	Ø
	Pacepir:	(rot)	2	±	Ø
	Segontin:	(grün)	1	±	Ø
110	Sp.-Euvernil:	(gelb)	2	1	Ø
	Arctuvan:	(braun)	2	±	Ø
	Pacepir:	(rot)	2	1	Ø
	Segontin:	(grün)	1	±	Ø

Sp.-Euvernil
=Spasmo-Euvernil.

III. Besprechung der Untersuchungsergebnisse:
Makroskopischer und histologischer Befund.

Im Gegensatz zu später folgenden Versuchsreihen einer Intracutantestung von Sulfonamiden, Antidiabetica und Saluretica - es sei hier vorweggenommen, hierbei bildeten sich bei einigen Substanzen tiefe Nekrosen, Erosionen und Ulcerationen - konnte in dieser Versuchsreihe bei makroskopischer Betrachtung des Lokalbefunds, keine wesentlich auffällige Gewebsreaktion festgestellt werden. Die Kapselmasse mit Farbstoffkomponente scheint, intracutan appliziert, sich ausgesprochen gewebsfreundlich zu verhalten.
Erstaunlich war die relativ schnelle Resorption der injizierten Substanzen. Es kam unter Körperwärme in der Haut der Meerschweinchen offensichtlich nicht zu einer Gelatinierung der injizierten Kapselmasse. Bereits nach einigen Stunden waren die farbigen Quaddeln deutlich abgeblaßt und etwa auf ein fünftel ihres Durchmessers reduziert, die Prominenz der Quaddeln kaum mehr tastbar. Eine entzündliche Reaktion der Umgebung war nicht festzustellen. 24Stunden post injektionem war praktisch kein Infiltrat mehr tastbar. Um welche Farbe es sich bei den einzelnen Quaddeln gehandelt hatte, konnte nur mehr im Bereich der Injektionsstellen verifiziert werden, einige Borsten der rasierten Bauchhaut waren hier arteficiell angefärbt. 48 Stunden post injektionem konnte lokal ausser der Injektionsstelle, keinerlei Befund mehr erhoben werden. Lediglich Tier 146 wies bei Librium / grün und Digloxacillin /weiß eine minimale entzündliche Reaktion auf, die jedoch kurze Zeit später nicht mehr nachweisbar war. Die Erwartung, dass intracutan eingebrachte Kapselmasse mit Farbstoffkomponente als Fremdkörper zu Fremd-

-körperreaktion Anlaß geben könne, erfüllte sich offensichtlich nicht.

Gleiches gilt für die intracutane Injektion des aufbereiteten Zuckerfarbstoffmantels der Dragees. Auch in dieser Versuchsreihe konnte makroskopisch keinerlei auffällige Hautreaktion beobachtet werden. Die Resorption der gering farbigen Quaddeln im Gegensatz zu den geradezu leuchtenden Quaddeln bei der Testung der Kapselmassen, schien schneller abzulaufen, jedenfalls war bereits nach Stunden kaum mehr ein Infiltrat tastbar.

Ein nach 24 h. entnommenes Probeexcisat zeigte folgenden histologischen Befund:

Reichlich kleincorpusculäre Fremdkörper im Corium und geringfügig im oberen Anteil der Subcutis. Im Bereich der Fremdkörpereinlagerungen besteht eine lympho-histiozytäre Zellinfiltration, die zusätzlich im Bereich der Subcutis Leukozyten erkennen läßt. Die Entzündungszellen sind zum Teil in dichtnachbarlicher Beziehung zu den Fremdsubstanzen nachweisbar, andererseits liegen zahlreiche feinkörnige Partikel völlig reaktionslos im Gewebe. Eine Phagozytose ist stellenweise nachweisbar, wiewohl man den Eindruck hat, dass die Phagozytosebereitschaft nicht sehr stark ausgeprägt ist. Jedoch könnte dies auch mit zeitlichen Faktoren zusammenhängen. -An umschriebener Stelle, wo eine sehr starke Fremdkörpereinlagerung im oberen Corium nachweisbar ist, besteht eine Nekrobiose der Epidermis und des unmittelbar angrenzenden Bindegewebes. - Stärkere Mesenchymaktivierung in der weiteren Umgebung, zum Teil mit Beimengung von einzelnen Leukozyten (Dr. G. Oelschlaegel).

Die Vermutung, der Gelatine-Farbstoff sei -da am Ort der intracutanen Injektion nach 24 Stunden kein makroskopischer Befund mehr zu erheben war- gelöst in der interstitiellen Flüssigkeit vom Lymphstrom zum regionalen Lymphknoten völlig abtransportiert worden, bestätigte sich nicht.
Da sich histologisch Phagozytose nachweisen ließ, liegt praktisch ein Vorgang vor, wie er bei Tätowierungen zu finden ist. Lediglich die Intensität, eine Frage der Farbstoffqualität und Farbstoffquantität ist unterschiedlich, so daß nach Abtransport des Hauptteils des injizierten Gelatine-Farbstoffes eine "Tätowierung", bedingt durch die geringe Phagozytose, makroskopisch nicht ersichtlich ist.

Die Untersuchungsergebnisse zeigten, dass gegen eine Intracutaninjektion von"Kapselmasse und Dragee-Mantel"zur Prüfung einer allergischen Reaktionslage, grundsätzlich kein Einwand zu erheben ist. Die Frage der Hautverträglichkeit dieser Substanzen ist an Hand der Tierversuchsergebnisse als gut zu bezeichnen.

D. Sulfonamide, Antidiabetica und Saluretica.

I. Entwicklung und Nebenwirkungen der Sulfonamide- und Sulfonamidderivate.

1. Entwicklung der Sulfonamide:

Seit der Bekanntgabe der Sulfonamidwirkung durch DOMAGK (Bayer) im Jahre 1935 sind rund 30 Jahre vergangen. Es war ein arbeitsreicher und weiter Weg bis zur Entwicklung der Depotsulfonamide. Während heute unter Verwendung der Langzeitsulfonamide eine Erhaltungsdosis von 0,5g/pro die genügt und die Gesamtmenge eines klassischen Sulfonamidstoßes 5 g kaum übersteigt, war um die 40iger Jahre bei Verwendung von Prontosil eine Gesamtmenge von 30-40 g keine Seltenheit um entsprechende therapeutische Effekte zu erzielen. Die Nebenwirkungen waren dementsprechend oftmals ausgeprägt und eindrucksvoll.

SAILER, S(25) berichtet über einen an Endokarditis erkrankten Patienten der mit großen Tagesdosen von Sulfanilamid behandelt wurde. Der Erreger der Endokarditis war der streptococcus viridans weswegen man annahm, so hoch dosieren zu müssen. Innerhalb von 23 Tagen erhielt der Patient eine Dosis von 282,6 grain Sulfanilamid. Plötzlich fiel die Gesamtleukozytenzahl stark ab und es kam innerhalb kürzester Zeit zum Exitus. Die Sektion zeigte ein Knochenmark das Stellen von Aplasie und Stellen von myeloider und lymphatischer Hyperplasie aufwies. In der Intermediazone der Leber zeigten sich Nekroseherde und der Lunge fehlte bei pneumonischen Veränderungen jegliche Leukozytenreaktion. Schon damals hielt der Verfasser der Mitteilung die pathologischen Befunde für einen Folgezustand der Sulfonamidbehandlung und nicht für einen Ausdruck des ursprünglichen Krankheitsgeschehen.

PEARSON(21) berichtet, dass ein Patient wegen Stirnhöhlenkatarrh

in 23 Tagen 34,5 g Prontosil album in Tablettenform erhalten habe. Wegen auftretender Kopfschmerzen und Sehstörungen wurde das Medikament abgesetzt. Unter langsamem Fieberanstieg kam es am 6. Tag nach Absetzen des Medikaments zu Schleimhauterscheinungen des Mundes im Sinn von Ulcerationen. 4 Tage später schließlich zu einer tödlich ausgehenden Agranulozytose. Eine Bluttransfusion von 3oo ccm Citratblut von einem an Leukaemie erkrankten Patienten rettete den Patienten leider nicht mehr. (Spenderblut: 12o ooo Leuc. /ccm.) Auch dieser Verfasser kommt bereits zu dem Schluss, dass besonders die Dauer der Medikation und die Kummulation des Sulfonamids wohl von Bedeutung gewesen sei.

Wie wenig Kenntnis man noch im Jahre 194o vom Wirkungsmechanismus der Sulfonamide hatte, also 5 Jahre nach den ersten Veröffentlichungen DOMAGKs geht aus einer Arbeit der Chirurgen P. und G. BOSSE (1) hervor. "Die Wirkung des Prontosils ist noch unbekannt. Nach bisherigen Untersuchungen muß man annehmen, dass es sich zwischen Bakterium und Leukozyten einschaltet. Prontosil wirkt nur am Ort der Erkrankung, also am Infektionsherd. Es sind so grosse Dosen zu geben, dass sich die Haut rötlich verfärbt. Bakterielle Untersuchungen aus Phlegmonen ergaben Züchtungsmöglichkeit von Eitererregern, jedoch hätten diese ihre Pathogenität verloren, was mit der Ansicht DOMAGKs übereinstimmen könne, dass Prontosil primär die Bakterien angreife." Die beiden Chirurgen befürworten sodann in ihrer Mitteilung, dass man dem Soldaten mit Prontosil imprägnierte Gazestreifen mitgeben solle in Form eines Verbandpäckchens, da sich das Medikament bei Massenverwundungen wohl bestens bewähren dürfte.

Nach Angabe von v. LOOP (15) sind zwischen 5 000 bis 10 000 Sulfonamidderivate in den Laboratorien der pharmazeutischen Industrie synthetisiert und durchgetestet worden. Von dieser gewaltigen Zahl ist nur ein winziger Bruchteil jeweils praktisch verwendet worden. Nur einzelne Derivate haben sich heute in der Praxis so durchgesetzt, dass sie die anderen mehr und mehr aus dem Wettbewerb verdrängten.

Die heute gebräuchlichsten und wichtigsten Sulfonamidderivate leiten sich alle vom Grundkörper, dem Sulfanilamid ab. Das N^1-Wasserstoffatom der Amidgruppe ist bei diesen Derivaten durch einen heterozyklischen Rest ersetzt, weswegen man diese Substanzen als heterozyklisch substituierte Sulfonamid-Derivate zusammenfaßt. Ist der Rest ein sechsgliedriger Ring, zum Beispiel der Pyrimidinring, so spricht man von der Sulfapyrimidin-Gruppe. Besteht der Rest aus einem fünfgliedrigen Ring, wie etwa dem Oxazolring, spricht man von der Sulfoxazol-Gruppe. (v. LOOP, 15)

Ein Blick auf die Strukturformeln der Sulfapyrimidine zeigt, daß in den Substanzen Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin der Amidstickstoff N^1 mit dem Ringkohlenstoffatom das zwischen den beiden Ringstickstoffatomen steht, verbunden ist. Man nennt dies die 2-Stellung des Pyrimidinrings und daher die genannten Substanzen, die 2-Sulfapyrimidine.

Die drei Substanzen, das 2-Sulfapyrimidin, das 2-Sulfa-4 methylpyrimidin und das 2-Sulfa-4, 6 dimethylpyrimidin (=Sulfadiazin, Sulfamerazin und Sulfamethazin) sind etwa gleichzeitig und unabhängig voneinander in Europa und Amerika synthetisiert worden. Sie haben ausgehend von den vereinigten Staaten und England, während und nach dem II Weltkrieg, den gesamten Weltmarkt weit-

gehend erobert und sich auch gegen die sog. "mächtige Konkurrenz der Antibiotica" erfolgreich behauptet. Sie werden noch heute unter den verschiedensten Warenzeichen sowohl als Einzelpraeparate als auch als Mischpraeparate(Kombinationspraeparate) eingesetzt und vertrieben. In Kombination mit Antibiotica werden sie selbst in Europa noch häufig rezeptiert (Bericht aus dem Sulfonamid-Labor der Nordmark-Werke).

In Deutschland und der Schweiz ist die Entwicklung etwas anders verlaufen. Hier ist ebenfalls gleichzeitig und unabhängig voneinander das 4-Sulfa-2,6-dimethylpyrimidin entwickelt worden, in dem der Amidstickstoff N^1 nicht mit dem Kohlenstoff zwischen den beiden Ringstickstoffatomen des Pyrimidinrings, sondern mit einem anderen, nur einem Ringstickstoff benachbarten Kohlenstoffatom verbunden ist. Es ist dies die 4-bez. 6-Stellung des Pyrimidinringes, Sulfaisodimidin (Elkosin und Aristamid).

Was nun die Güte eines Praeparates anbelangt, so ist dies ohne Zweifel eine recht komlexe Funktion, die außer von der Wirkung und der Verträglichkeit von manch anderen Eigenschaften abhängt, so von der Löslichkeit, von der Resorption und der Ausscheidung, von der Beständigkeit im Organismus und der mehr oder minder guten Gewebspassage.

Vornehmlich die letzt genannten Eigenschaften, besonders aber der Begriff der "Halbwertszeit"ließen bei der Weiterentwicklung der Sulfoamide die Einteilung in Kurzzeit-Mittelzeit-und Langzeitsulfonamide aufkommen. Bei den heute in aller Welt meist gebräuchlichen Langzeitsulfonamiden, auch Depotsulfonamide genannt, handelt es sich größten teils um Weiterentwicklungen

des Sulfadiazins, bez. um die Weiterentwicklung von Sulfapyrimidinderivaten. Bereits in der Gruppe der Langzeitsulfonamide unterteilt man bereits schon wieder in "langwirkende und ultralangwirkende"Sulfonamide.
Eine weitere Gruppe der Langzeitsulfonamide stellt das Methoxypyridazin dar. Bei dieser Verbindung wird der Rest ebenfalls durch einen zyklischen , sechsgliedrigen Ring gebildet der auch zwei Stickstoffatome enthällt, jedoch stehen diese Stickstoffatome in Nachbarstellung und sind nicht durch ein Kohlenstoffatom voneinander getrennt (Lederkyn u. Davosin).

Von den Kurzzeitsulfonamiden haben nur wenige noch Bedeutung. Prontosil rubrum, der erste sulfonamidhaltige Azofarbstoff, welcher zur Erkenntnis führte, dass nicht die Diazo-Gruppe sondern die Sulfonamid-Gruppe mit NH_2 in p-Stellung, das sog. Sulfanilamid wirksam sei, ist als Medikament nur mehr von geschichtlicher Bedeutung. Ebenso verhält es sich mit Prontalbin.
Sulfacetamid, Sulfapyridin und Sulfaguanidin (Albucid, Eubasin, Ruocid und Resulfon) werden nur mehr in seltensten Fällen Verwendung finden. Eine gewisse Bedeutung bei spezieller Indikation, vorallem jedoch als Lokaltherapeutica in Form von Puder, Gel und Salben haben noch Sulfaharnstoff, Sulfathioharnstoff und Sulfaisodimethylpyrimidin. (Euvernil, Spasmo-Euvernil, Badional, Aristamid und Elkosin.) Ebenso verhällt es sich mit Sulfisoxazol (Gantrisin u. Urogantrisin).
Die noch vor einigen Jahren so bedeutenden Mittelzeitsulfonamide, auch steuerbare Sulfonamide genannt, wie Sulfaphenpyrazol (Orisul) und Sulfadimethyloxazol(Tardamid und Sulfuno)haben in Anbetracht der Entwicklung der Langzeit-und Ultralangzeitsulfonamide ebenfalls an Bedeutung eingebüßt.

An die säure-substituierten Sulfonamide wie Taleudron und Formocibazol sowie Intestin-Euvernil als auch auf spez. Sulfonamidderivate wie Marfanil und Kombinationspraeparate z. B. Marbadal und Supronal sei im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen.

2. Entwicklung der Antidiabetica und Saluretica.

Bereits Mitte der 40iger Jahre hatte man bei der Entwicklung der zahlreichen Sulfonamide die Beobachtung machen können, dass der Blutzuckerspiegel, vornehmlich bei Dauermedikation, nicht unbeeinflusst bleibt. Eine Erklärung für diese Tatsache konnte zunächst nicht gefunden werden. Besonders die am N_1-Wasserstoffatom der Amidgruppe mit Harnstoff substituierten Sulfonamide wiesen eine deutliche Blutzuckersenkung auf. In den wissenschaftlichen Prospekten alter Sulfonamidpraeparate ist diese Nebenwirkung unter der Rubrik unerwünschte Nebenwirkungen zu finden, weshalb von einer Dauertherapie mit diesen Praeparaten abgeraten wird.
Erst in späteren Jahren wurde dieser Nebenwirkung gebührend Beachtung gezollt, was schließlich zur Schaffung des ersten Sulfonyl-Harnstoffderivats Carbutamid führte. Durch Substituierung des Wasserstoffatoms am Carbamid mit einem Butylrest ging zwar die bakteriostatische Wirkung dieser Substanz deutlich zurück, gänzlich verloren ging sie jedoch nicht. Andererseits konnte durch diese Substitution eine deutliche Beeinflussung des Blutzuckerspiegels erreicht werden im Sinn einer Senkung und zwar mit relativ geringen Mengen und innerhalb relativ kurzer Zeitdauer. Wenngleich die bakteriostatische Wirkung der oralen Antidiabetica in vitro sehr klein ist, in vivo ist sie nicht von der Hand zu weisen.
DUGOIS und COLOMB (37) berichten über ein Patientengut von 2o Staphylokokkenerkrankungen, welche mit Tolbutamid behandelt

wurden. Beide Autoren verabreichten 0,5 g/pro die Tolbutamid über einen Zeitraum von 3o-45 Tagen. "Wenn diese Therapie auch nicht bei allen Fällen erfolgreich gewesen sei, so blieben doch eine Reihe von Patienten über lange Zeit frei von ihrer Furunculose." Im Übrigen sei die bakteriostatische Wirkung prompt eingetreten, das Medikament sei gut vertragen worden. Dass andererseits die modernen Langzeitsulfonamide nicht ohne Einfluss auf den Blutzuckerspiegel sind, geht aus den Prospekten und den Broschüren der Antidiabetica hervor. Im Nadisan-Prospekt der Fa. Boehringer/Mannheim wird vor der Kombination der Langzeitsulfonamide mit Nadisan gewarnt, da dies die "diabetische Stoffwechsellage verschlechtern könne!" Auch Diuretica vom Thiazid-Typ können, so sie gleichzeitig mit Nadisan verabreicht werden, zur Hypoglykaemie, ja schließlich zum hypoglykaemischen Schock führen da besonders die Ausscheidung maximal verzögert werden könne (Ebenfalls Nadisan-Prospektzitat.).

Dem Carbutamid folgte kurzfristig später das Tolbutamid. Bei dieser Substanz ist die para-ständige NH_2-Gruppe durch eine Methylgruppe ersetzt. Der Sulfonylcharakter ist durch diese Substitution verloren gegangen. Durch die Entfernung der NH_2-Gruppe ist auch die typische Gruppengleichheit nicht mehr gegeben was zu einer deutlichen Senkung der Allergierate gegenüber Carbutamid mit 4-5% auf 0,4-0,6 % bei Tolbutamid führte (KRESBACH, 13).

Redul, zur Zeit letzte Entwicklungsstufe der oralen Antidiabetica gehört ebenfalls nicht zur Klasse der Sulfonylharnstoffderivate. Als Sulfapyrinabkömmling weist es ebenfalls am Benzolring keine para-ständige NH_2 oder CH_3-Gruppe auf. Es besitzt somit ebenfalls keine "Gruppengleichheit" und betreffend die Allergierate, ist Gleiches wie beim Tolbutamid zu erwarten. Da dieses Praeparat

erst in jüngster Zeit breit gestreut Eingang in die Therapie fand, kann jedoch über die tatsächliche Allergierate noch keine Aussage gemacht werden. Die antibakterielle Wirkung ist durch die chemischen Veränderungen völlig verloren gegangen.

Butylbiguanid entwickelt in den Grünenthal-Laboratorien(Silubin-Prospekt) unterscheidet sich in seiner chemischen Struktur als auch in seiner Wirkungsweise vollkommen von den Sulfonylharnstoffen. Schon 1918 wies WATANABE die blutzuckersenkenden Eigenschaften des Guanidins und von Guanidinderivaten nach. R. FRANK und NOTHMANN sowie WAGNER führten 1926 das Dekamethylen-diguanid in die Therapie ein zur Behandlung des Diabetes mellitus. Die Substanz war jedoch mit dem Verdacht organschädigend und toxisch zu wirken belastet und geriet praktisch schnell in Vergessenheit. Erst als die 1953 von SHAPIRO, PARRINO und FREEDMANN in breitem Umfang synthetisierten Biguanide, von UNGAR 1953/54 pharmakologisch untersucht und von KRALL et alii in die Klinik eingeführt worden waren, fand sich ein grösseres Interesse für diese Substanzen. Vornehmlich bei Verdacht auf Para-Gruppenallergie und Sulfonylamido-Allergie kommt Butyl-Biguanid (Silubin) zum therapeutischen Einsatz.

Vor über 4o Jahren wurde das organische Quecksilberdiureticum Salyrgan (Mersalyl) in den Laboratorien der Farbwerke Hoechst entwickelt das über mehrere Jahrzehnte eine beherrschende Rolle in der Oedemtherapie spielte. Erst als man die diuretische Wirkung des Sulfonamids entdeckte, begann für die Diureticaforschung ein neuer Zeitabschnitt.
Ausgang für die Entwicklung der Saluretica war die Beobachtung, dass Sulfanilamid die Carboanhydrase hemmt, ein Ferment das haupt-

sächlich in der Niere vorkommt. Es lag somit nahe, diese Hemmung auch therapeutisch auszunützen. Nachdem erste Versuche, kardiale Oedeme durch Hemmung der Carboanhydrase mittels Sulfanilamids auszuschwemmen, gelungen waren, wurden in den einschlägigen Laboratorien der ganzen Welt mehr als 4oo verschiedene Sulfonamidverbindungen synthetisiert und geprüft. (Furosemid-Symposionsbericht der Fa. Hoechst, IV).

Von der Entdeckung der Carboanhydrasehemmung im Jahre 194o durch Sulfanilamid bis zum breit gestreuten Einsatz des ersten Saluretikums im Jahre 1952 vergingen somit 12 Jahre. Das erste Praeparat der Saluretica-Reihe war Acetazolamid (Diamox). Die weitere Forschung auf diesem Gebiet führte über die sog. Disulfonamide zur Entdeckung der Thiazide, die praktisch heterozyklische Disulfonamide darstellen. Unter verschiedenartiger Abwandlung der Seitenketten fanden die Thiazidpraeparate Eingang in die Therapie. Durch Molekülabwandlung konnten die wirksamen Dosen immer mehr verringert werden, eine wesentliche Steigerung der maximalen Natriumelimination wurde jedoch nicht mehr erreicht.

In jüngster Zeit wurden Verbindungen synthetisiert, unter anderem das Anthranilsäurederivat Furosemid (Lasix), welche sich gegenüber den geläufigen Thiaziden als bedeutend wirksamer erwiesen.

Bei diesen diuretisch wirksamen Verbindungen handelt es sich um Substanzen, welche eine freie Sulfonamid-Gruppe aufzuweisen haben. Wird diese Gruppe maskiert, so tritt ein bakteriostatischer Effekt auf wie er bei den Sulfonamiden zu beobachten ist. Der diuretische Effekt geht jedoch verloren. Andererseits haben die Diuretica mit ihrer freien SO_2-NH_2- Gruppe keinen bakteriostatischen Effekt.

Arzneimittel vom Sulfontyp: (Ergänzung)

In wie weit Arzneimittel vom Sulfontyp noch andere Wirkungsmechanismen aufzuweisen haben, wird in letzter Zeit häufig diskutiert. Zitiert sei hier die Arbeit von LORINCZ und PEARSON (1) die wie zahlreiche andere Autoren Erfolge sahen bei der Behandlung von heterogenen Dermatosen mit Praeparaten vom Sulfontyp. Als Wirkungsmechanismus vermutet man eine Beeinflussung der Reaktivität gewebseigener Polysaccharide.
Auch Erfolge bei allergischen Vasculitiden sprechen für eine abnorme Gewebsreaktion auf bakterielle Endotoxine (LORINCZ und PEARSON).

3. Nebenwirkungen der Sulfonamide und Sulfonamidderivate:

Die Meinung SCHEIFFARTS (28), alle chemischen Körper könnten durch Verbindung mit Eiweisskörpern zu Antigenen werden, scheint sich zu bestätigen, wenn man die Literatur der letzten 3o Jahre durchsieht und zusammenstellt, auf welche chemischen Körper bislang arzneimittelallergische Reaktionen beobachtet wurden. Nach SCARPA (26) scheinen einzelne Stoffgruppen spezielle allergene Eigenschaften zu besitzen. Betrachtet man die strukturchemischen Eigenschaften jener Stoffe, die photodynamische Wirksamkeit besitzen, so findet man, dass es sich um aromatische, organische Verbindungen handelt mit trizyclischem Aufbau, Chinonstruktur oder sog. fluorophorer Struktur. Betrachtet man die Anilinverbindungen, so findet man, dass sie neben der photodynamischen Aktivität Porhyrinbildung auslösen können. So ist es verständlich, dass chemische Stoffe die eine völlig divergente pharmakologische

Wirkung besitzen, die gleichen Nebenerscheinungen auslösen können bez. mit den gleichen Nebenerscheinungen behaftet sind. Während Tetracyclin baktericid wirksam ist, zeigt Phenothiazin tranquillierende Eigenschaften. Beide Substanzen neigen jedoch ausgesprochen lebhaft zu photosensibilisierender Wirkung (WISKEMANN und KIMMIG 32).
Die causa ist in der chemischen Grundstruktur beider Stoffe zu suchen, der aromatischen, organischen Verbindung mit mindest tricyclischem Aufbau. Ähnlich verhält es sich mit den Sulfonamiden, den Sulfonylharnstoffen und den Thiaziden (WISKEMANN und KIMMIG 32).

Allergische Reaktionen auf Arzneimittel:

Die leichteren arzneimittelallergischen Reaktionen auf chemische Körper sind Unverträglichkeitsreaktionen im Sinn einer Störung des Allgemeinempfindens, leichter Übelkeit, Unwohlgefühl, Brechreiz und kurz dauerndes Erbrechen, leichte migraeneartige Kopfschmerzen, Nausea, Anorexie, Gastritisbeschwerden und Diarrhoe, kurzfristige Lichtscheu und mäßige Temperatur; zuweilen auch Gelenksbeschwerden und schnell vorübergehende Hauterscheinungen. Die schwereren arzneimittelallergischen Reaktionen manifestieren sich in Hauterscheinungen von der kurzfristigen akuten und generalisierten Urticaria bis zur toxischen epidermalen Nekrolyse Lyell mit letalem Ausgang. Im Einzelnen sind zu nennen: Kontaktekzem, photoallergisches Ekzem, Urticaria, Quincke-Oedem und Glottis-Oedem, maculöses und papulöses Exanthem, scarlatiniformes und morbilliformes Exanthem, Erythema multiforme-und acneiforme, Purpuraformen, psoriasiforme Schuppung, perianale und perigeni-

-tale Pigmentation, Haut und Schleimhauterscheinungen, Kolpitis, Formen von Roseola und Ektyma und mit großer Wahrscheinlichkeit, die toxische epidermale Nekrolysis LYELL.

Das Lyell-Syndrom.

Über das Lyell-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse, zweifelsohne die schwerste arzneimittelbedingte Reaktion der Haut, sind in der Literatur der letzten 3o Jahre etwa 14o Fallmitteilungen veröffentlicht worden. Unter anderem wurde dieses Syndrom nach Verabreichung von Butazolidin, Irgapyrin, Pyramidon, Neopyrin, Cibalgin und Chinin, sowie nach Chemotherapeutica- und Antibioticagaben beschrieben (ZAK G. 35).
Wenngleich die Symptomatik und der zeitliche Ablauf im Einzelfall etwas unterschiedlich sind, kann man dennoch von einem einheitlichen Bild sprechen. Etwa 2-7 Tage nach Verabreichung des jeweiligen Medikaments kam es über ein generalisiertes Exanthem mit manchmal vorangehendem generalisiertem Erythem zu einer großflächigen Blasenbildung am ganzen Körper, die dem Bilde einer Verbrühung, bez. Verbrennung II Grades entsprach (RÖCKL u. SPANN 38). Meist folgte kurzfristig später eine großflächige Abhebung der Haut bei eintretender Somnolenz, hohem Fieber, Dyspnoe und Kreislaufversagen. Trotz sämtlicher therapeutischer Maßnahmen ist der letale Ausgang in ca. 5o-6o% nicht abwendbar gewesen. Als Nebenbefund fanden sich im Einzelfall, mehr oder weniger ausgeprägt: Durchfall, Melaena, Bluterbrechen, blutige Diarrhoe, haemorrhagische Rhinitis, Zylindrurie mit granulierten Zylindern, Albuminurie und Haematurie. Die Sektion zeigte meist haemorrhagische Bronchopneumonien beider Lungen, haemorrhagische Magenschleimhautero-

-sionen, Milz und Leberschwellungen, Leberparenchymschäden, Homogenisierung der Nierengefäße und ausgeprägte Oedeme des Cerebrums. Selbst die Lösung der Cornea bei vorangegangener Conjunktivitis ist des öfteren beschrieben. Ob es sich bei diesem Syndrom um einen toxischen Effekt oder um den Vorgang eines allergischen Geschehens handelt, wird von vielen Autoren in Frage gestellt. Während in einer Reihe von Fällen die vorangehende Sensibilisierung nachweisbar war, gab es andererseits auch Fälle bei welchen die Sensibilisierung mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte (LANDES und DATHE 16, LEBIODA und v. JOUNG 14).

Neben den Hauterscheinungen treten jedoch auch schwere arzneimittelallergische Reaktionen im Blutbild auf, die zu einer Agranulozytose, Leukopenie, Thrombopenie sowie zu einer haemolytischen Anaemie, einer Haemoglobinbildungsstörung und einer Panzytopenie führen können (Dermatologie und Venerologie, H. A. Gottron und W. Schönfeld).

Endlich sind als schwerste Reaktionen die Erkrankung ganzer Systeme zu nennen. Hier sind zu nennen die Panmyelopthise des Knochenmarks, irreparable Gefäßwandschäden, die Polyarteriitis nodosa, tuberculide Gewebsreaktionen und Destruktionen des Kollagens. Nicht zu vergessen sind die cerebralen Arzneimittelallergosen "HUBER" und irreversible Augenlichtschäden.

Klinisch können die Arzneimittelallergien als Ursache von Syndromen imponieren. Man denke nur an das Rheuma-Syndrom, den Erythematodes, die Periarteriitis nodosa und die anaphylaktoide und thrombopenische Panmyelophthise (MASONY 18).

Allergische Reaktionen auf Sulfonamide
und Sulfonamidderivate.

Zu Anfang der Sulfonamidaera sah man bei den damals verwendeten Kurzzeitsulfonamiden oftmals eine nicht unerhebliche Zyanose auftreten, wohl in Folge der über lange Zeit in hohen Dosen gegebenen Medikamente. Die Pathogenese dieser Erscheinungen war toxischer Natur auf Grund einer Methaemoglobinbildung.
Weit häufiger und von größerer Bedeutung sind die allergischen Hauterscheinungen. Die Verwandschaft der Sulfonamide mit anderen Stoffen der sog. Para-Gruppe, Farbstoffen und Anaesthetica bringt es mit sich, dass Menschen durch diese Stoffe sensibilisiert sind und demzufolge auf die Verabreichung jener Medikamente überempfindlich reagieren. Ebenso ist der umgekehrte Weg denkbar. Die NH_2-Gruppe in Parastellung am Benzolring koppelt sich relativ leicht mit Proteinen zu einem Vollantigen. Man spricht von einer NH_2-Gruppenallergie. Sowohl durch innerliche Gaben als auch durch äußerliche Anwendung können ekzematöse Sulfonamidexantheme entstehen, welche unter Umständen eine Ausbreitung bis zur generalisierten exfoliativen Erythrodermie haben können.

Lokale Reaktionen:

ZINA und BONU (34) berichten über ulceronekrotische Hauterscheinungen durch örtliche Intoleranz auf Sulfonamide. "Besonders bei Ekzematikern verschiedenen Alters könne es nach Applikation von Sulfonamidpudern und-Salben zu Nekroseherden besonders im Bereich der knöchernen Vorsprünge wie Malleolen, Tibiakanten, Epikondylen und Olecranon kommen. Wenngleich der Epicutantest in der Regel positiv ausfalle, sei ein negativ ausfallender Test keineswegs gleichbedeutend mit einer Verneinung der allergischen Patho-

-genese." PIERINI und WAINFELD (2o) berichten von einem Patienten der nach Anwendung von 5%iger Sulfonamidsalbe bereits 48^{h} später eine generalisierte blasige Dermatitis entwickelte. In einer weiteren Arbeit von ZINA und BONU (33) wird mitgeteilt dass nach lokaler Applikation von Sulfonamidsalben eine Purpura auftrat. Histologische Untersuchungen hätten ergeben, dass vasculärnekrotische Prozesse vorgelegen hätten.

Sensibilisierung durch äußere Anwendung von Sulfonamiden.

Die Gefahr der Sensibilisierung durch äußere Anwendung von Sulfonamiden wird von einigen Autoren unterschiedlich beurteilt. SULZBERGER (26) sah bei der Behandlung von Brandwunden mit verschiedenen Sulfonamiden eine Sensibilisierungsrate von 57%. Nach TUREK und BARTOSOVA (36) geht das Sensibilisierungspotential parallel der Wasserlöslichkeit der Sulfonamide. Nach ihrer Meinung könne die Sensibilisierungsgefahr eingeschränkt werden durch ausschließliche Verwendung schwer löslicher Sulfonamide, durch verkürzte Applikationsdauer und durch Auswahl der Patienten, das heißt, keine Patienten allergischer Disposition. Die erzeugte Sulfonamid-Überempfindlichkeit bedeutet insofern eine grosse Gefahr und grossen Schaden, als auch einige therapeutische Stoffe von Wichtigkeit, auf Grund ihrer Neigung zur Gruppenallergie, wie PAS und PAB sowie lokale Anaesthetica, nicht mehr gegeben werden können. Auch geläufige Stoffe des Alltagsleben wie Paraphenyl-Diamin und davon abgeleitete Farbstoffe können nicht mehr vertragen werden.
TAUB und HOLLENHORST (24) berichten über besonders eindrucksvolle Fälle bei Sulfonamidgaben nach vorangegangener Sensibilisierung. Im Lauf von einigen Jahren klinischer Tätig-

-keit hätten sie 4 Patienten gesehen, die nach Verabreichung von Sulfonamiden erblindet seien.
Welch geringe Dosis zur Auslösung eines Sulfonamidexanthems bei bestehender Allergie von-nöten ist, zeigt GAUL (8). Er ermittelte bei einem Patienten von welchem ihm eine Überempfindlichkeit bekannt war, eine Dosis von 0,001 g zur Auslösung eines Sulfonamidexanthems.

Photoallergie durch Sulfonamide:

Das Phaenomen der Lichtlokalisation von Sulfonamidekzemen ist zuerst von PETERKIN beobachtet worden. Dass es sich hierbei um eine Photoallergie handelt, scheint sich durch neuere Untersuchungen von SCHWARZ (I) zu bestätigen, der ein unter Lichteinwirkung sich bildendes Oxydationsprodukt des Sulfonamids fand, abgelagert in der Haut, welches als eigentliches Antigen anzusehen ist.
Die in den letzten Jahren entwickelten, äusserst niedrig dosierten und langwirkenden Sulfonamide scheinen seltener Nebenwirkungen zu machen. Dennoch sind auch auf deren Verabreichung Arzneimittelexantheme beschrieben worden. U. STEPHAN (I) berichtet über sieben Fälle aus dem Krankengut seines Kinderhospitals. Morbilliforme und scarlatiniforme Exantheme sowie urticarielle Hauterscheinungen, des weiteren schwere Krankheitsbilder mit Exanthemen, Fieber, Lymphknotenschwellung und Ikterus traten nach Verabreichung von Depot-Sulfonamiden auf.

Allergische Reaktionen auf Antidiabetica und Saluretica:

Über die in letzten Jahren so häufig eingesetzten oralen Antidiabetica, Carbutamid, Tolbutamid, Glykodiazin (Redul) und Butyl-

-biguanid (Silubin) steht in Relation zur "Sulfonamid-Literatur" noch wenig Mitteilungsmaterial zur Verfügung. Dennoch sind auch auf diese Substanzen bereits eine Reihe von photoallergischen Ekzemen beobachtet worden (Dermatologie und Venerologie, Gottron und Schönfeld I).

Nadisan, welches zur Behandlung eines Altersdiabetes eingesetzt wurde, zeigte bei bestehendem Ekzem einen positiven Läppchentest auf 5%iges Nadisan bereits nach 2o Minuten unter Sonnenlichtbestrahlung. Ein gleicher Test auf Artosin (Methyl-Gruppe an Stelle der Amino-Gruppe in Parastellung) fiel negativ aus. BURCKHARDT (3). Die daraufhin erfolgende Behandlung mit Artosin vertrug der Patient ohne Nebenwirkungen. KRESBACH (13) hinwiederum beobachtete ein Erythema figuratum nach Behandlung mit Rastinon (=Artosin). Diese Mitteilung ist in so fern interessant als das Medikament bereits 2 Jahre verabreicht wurde bis es zum Auftreten der Hauterscheinungen kam. Erst 6 Wochen nach Absetzen des Praeparats wurde der Patient erscheinungsfrei was für eine überaus lange Verweildauer, wenn auch geringer Substanzreste, im Körper spricht. Die gleichermaßen ausgeprägte Depot-Wirkung konnte bei Verabreichung von Nadisan beobachtet werden (FELLER und KÜPPER 5). Hier war eine schwere allergische Reaktion mit akutem generalisiertem Exanthem, Gesichts-Glottis-und Larynxoedem, Lungenoedem, Störung der Nierenfunktion und Herz-mit Kreislaufbeteiligung entstanden. Fünf Wochen nach Absetzen des Medikaments, -es waren insgesamt 26 g verabreicht worden-waren im Blut und Harn immer noch niedrige Sulfonamidspiegel nachzuweisen. Nach FELLER und KÜPPER (5) erklärt sich hieraus die Neigung zu Recidiven die auch längere Zeit nach Absetzen des Praeparats, trotz antiallergischer Behandlung, noch auftreten kann.

Ähnliches gilt für die Saluretica. Erst in den letzten Jahren wurden sie breit gestreut, zur Therapie der Hypertonie und Oedemausschwemmung eingesetzt. Die Mitteilungen sind bezüglich arzneimittelallergischer Reaktionen noch gering. BURCKHARDT und SUTTER (2) sahen eine Reaktion auf Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid (Esidrix). Es handelte sich um ein photoallergisches Ekzem; der belichtete Intra- und Epicutantest waren positiv. Über Hautausschläge eines 87 jährigen Patienten berichtet NORINS (19) nach Gaben von Diuril. Drei Fälle von Arzneimittelexanthemen, in einem Fall mit schwerstem Juckreiz, sah ROGIN (23), ebenfalls nach Anwendung von Diuril. HARBER, LASHINSKY und BAER (9) berichten über maculöse, morbilliforme, petechiale bez. purpuraähnliche Exantheme bei drei Patienten nach Einnahme von Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid (Chlotride und Dichlotride).

Eine Übersicht über die chem. Struktur, Summenformel und Bruttoformel der Sulfonamide, Sulfonamidderivate, Antidiabetica und Saluretica sowie über die Löslichkeitsverhältnisse dieser Substanzen geben die folgenden Tabellen.

Tabelle III. a)

Sulfonamide:

Kurzzeitsulfonamide:

Albucid: Sulfacetamid. (Schering)
Löslichkeit:
Leicht lösl. in verd. Mineralsäuren u. Laugen.
Lösl. 1g/14o ml Wasser und gut lösl. in Alkohol.
Kaum lösl. in Aether, Chloroform u. Benzol.

Euvernil: Sulfacarbamid. (Heyden)
Löslichkeit:
Prakt. unlösl. in Wasser.

Badional: Sulfathiocarbamid. (Bayer)
Löslichkeit:
Prakt. unlösl. in Wasser.

Gantrisin: Sulfisoxazol. (La Roche)
Löslichkeit:
Leicht lösl. in verd. Mineralsäuren u. Alkohol.
Lösl. o,5g/1oml 10%iger HCL.
Kaum lösl. in Wasser, Aether u. Chloroform.

Aristamid: Sulfaisodimidin. (Nordmark)
Elkosin: Sulfaisodimidin. (C i b a)
Löslichkeit:
Leicht lösl. in verd. Salz-und Alkalilauge.
Lösl. 379 mg/1ooml Wasser bei p_H7.
Kaum lösl. in Aether, Benzol u. Aceton.

Mittelzeitsulfonamide:

Tardamid: Sulfadimethyloxazol. (Grünenthal)
Sulfuno: Sulfadimethyloxazol. (Nordmark)
Löslichkeit:
Gut lösl. in 1/1on-NaOH.
Lösl. 34o mg/1ooml Wasser bei p_H7.

Orisul: Sulfaphenpyrazol. (C i b a)
Löslichkeit:
Leicht lösl. in verd. Alkalilauge.

Langzeitsulfonamide:

Pallidin: Methylsulfadiazin. (Merck)
Löslichkeit:
Lösl. 1g / 2oml Wasser + 5ml 1-n-NaOH.

Madribon: Sulfadimethoxydiazin. (La Roche)
Löslichkeit:
Lösl. in verd. Mineralsäuren u. Alkalikarbonaten.
Wenig lösl. in Alkohol.
Kaum lösl. in Wasser.

Lederkyn: Sulfamethoxypyridazin. (Lederle)

Davosin: Sulfamethoxypyridazin. (Park-Davis)
Löslichkeit:
Gut lösl. in Aceton (1/5o)
Weniger lösl. in Methanol u. Aethanol. (1/1oo)
Lösl. 147 mg/1oo ml Wasser bei $p_H 6,5$.

Durenat: Sulfamethoxydiazin. (Bayer/Schering)
Löslichkeit:
Leicht lösl. in Laugen.
Schwer lösl. in Alkohol, verd. Säuren u. Wasser.
Kaum lösl. in Aceton.

(Nach Angabe der jeweiligen Praeparate-Hersteller.)

Tabelle III. b)

Orale Antidiabetica:

Nadisan: Carbutamid. (Boehringer Mannheim)
Invenol: Carbutamid. (Hoechst)

Löslichkeitsverhältnisse:

Weisses, feinkristall. fade schmeckendes Pulver.

Leicht lösl. in Aethanol und Aceton.
Schwer lösl. in Aether und Chloroform.
Kaum lösl. in Laugen, verd. Säuren und Wasser.

Artosin: Tolbutamid. (Boehringer Mannheim)
Rastinon: Tolbutamid. (Hoechst)

Löslichkeitsverhältnisse:

Weisse, kristall. Substanz von schwachem Geschmack.

Leicht lösl. in Alkohol und Aceton.
Kaum lösl. in Wasser.
Mit Alkalien bilden sich leicht lösl. Salze.

Redul: Glycodiazin. (Bayer/Schering)

Löslichkeitsverhältnisse:

Feinkristalline Substanz.

Leicht lösl. in Wasser, Methanol u. Dimethylformamid.
Schwer lösl. in Aethanol, Chloroform u. Aceton.
Kaum lösl. in Aether.

Silubin: Butylbiguanid. (Grünenthal)

Löslichkeitsverhältnisse:

Farblose, kristall. Substanz von leicht bitterem Geschmack.

Leicht lösl. in Wasser und Alkohol.
Schwer lösl. in Aethanol.
Kaum lösl. in Aceton.

(Nach Angabe der jeweiligen Praeparate-Hersteller.)

Tabelle III. c)

Saluretica:

Chlotride:	Chlorothiazid. (Sharp & Dohm) Löslichkeit: Lösl. 1,5g/L bei p_H7 in Wasser.
Dichlotride: Esidrix:	Hydrochlorothiazid. (Sharp & Dohm) Hydrochlorothiazid. (C i b a) Löslichkeit: Lösl. in Methanol, Aethanol u. Aceton Schwer lösl. inverd. Laugen Kaum lösl. in Wasser.
Dehydro--sanol:	Diu 6o. (Sanol-Werke) Löslichkeit: Lösl. 13omg/1ooml in Wasser. Lösl. 6g/1ooml in Methanol.
Navidrex:	Cyclopenthiacid. (C i b a) Löslichkeit: In Wasser kaum lösl.
Saltucin:	Thiabutacid. (Boehringer Mannheim) Löslichkeit: Lösl. in Methanol, Aceton. Schwer lösl. in Aethanol Prakt. unlösl. in Wasser, Chloroform , Benzol.
Exosalt:	Benzthiacid. (Bayer) Löslichkeit: Kaum lösl. in Wasser.
Esmarin:	Trichlormethiazid. (Merck) Löslichkeit: Kaum lösl. in Wasser.
Rodiuran:	Hydroflumethiazid. (Boehringer Ingelheim) Löslichkeit: Lösl. 2g/1oml Wasser (Kalt)

Benzyl-
-Rodiuran: Benzflumethiazid. (Boehringer Ingelheim)

Löslichkeit:
Lösl. o,5g in 1oml Aethanol
Lösl. 1,og in 5ml Aceton.
Kaum lösl. in Wasser.

Drenusil: Polythiazid. (Pfizer)

Löslichkeit:
Gut lösl. in 1% iger NaOH.
Kaum lösl. in Wasser.

Lasix: Furosemid (Hoechst)

Löslichkeit:
Leicht lösl. in Aceton, Dimethylformamid u. Alkali.
Gering lösl. in Aethanol.
Kaum lösl. in verd. Säuren und Wasser.

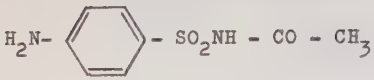
Hygroton: Chlorthalidon. (Geigy)

Löslichkeit:
Leicht lösl. in Alkalihydroxyd u. Alkalikarbonat unter Salzbildung.
Kaum lösl. in Wasser.

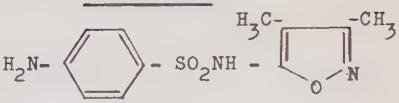
(Nach Angabe der jeweiligen Praeparate-Hersteller.)

KURZZEIT-SULFONAMIDE.

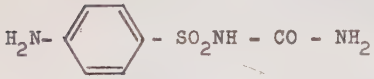
ALBUCID:



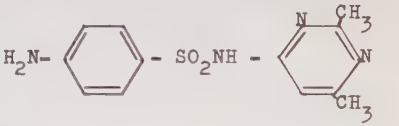
GANTRISIN:



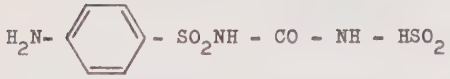
EUVERNIL:



ARISTAMID und ELKOSIN:



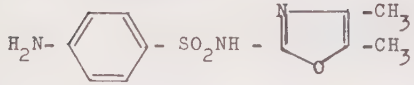
BADIONAL:



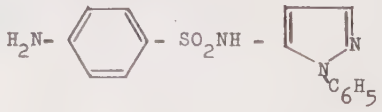
MITTELZEIT-SULFONAMIDE.

TARDAMID:

SULFUNO:

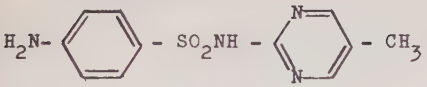


ORISUL:



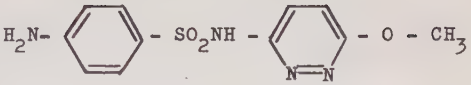
LANGZEIT-SULFONAMIDE.

PALLIDIN:

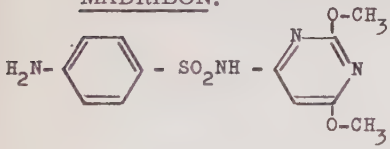


LEDERKYN:

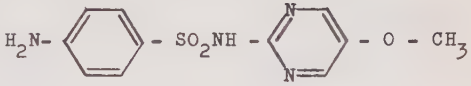
DAVOSIN:



MADRIBON:



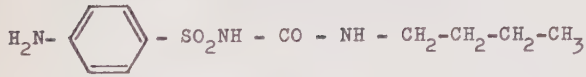
DURENAT:



ORALE ANTIDIABETICA.

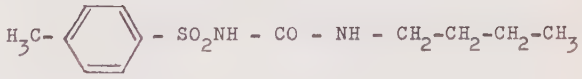
INVENOL:

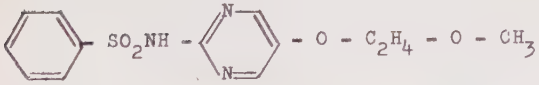
NADISAN:



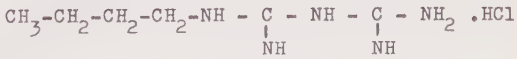
RASTINON:

ARTOSIN:



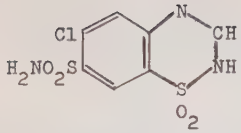


REDUL:

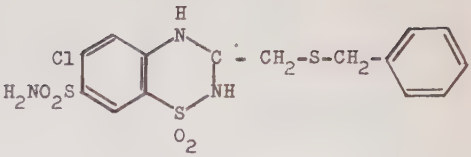


SILUBIN:

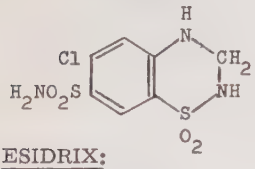
SALURETICA:



CHLOTRIDE:

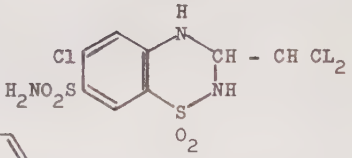


EXOSALT:

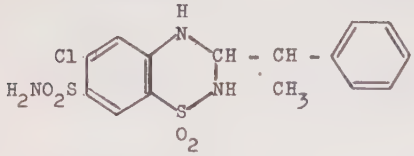


ESIDRIX:

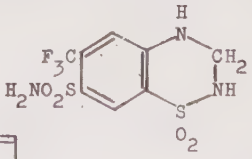
DI-CHLOTRIDE:



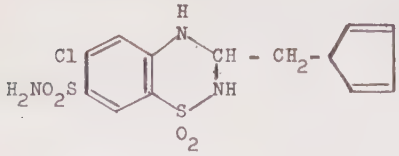
ESMARIN:



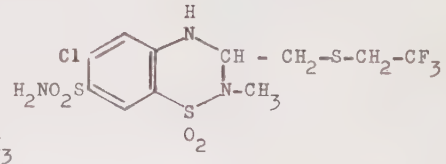
DEHYDRO-SANOL:



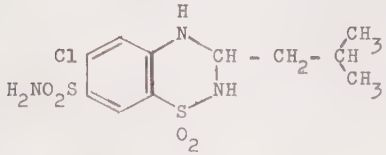
RODIURAN:



NAVIDREX:

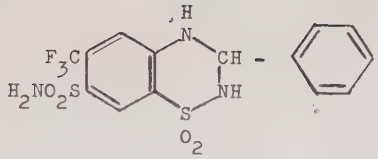


DRENUSIL:

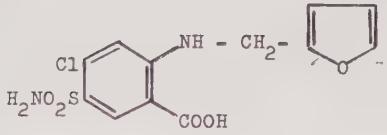


SALTUCIN:

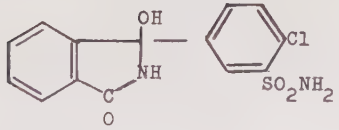
SALURETICA:



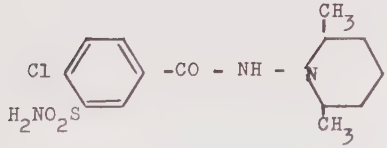
BENZYL-RODIURAN:



LASIX:



HYGROTON:



BRINALDIX:

II. Intracutane Testung der Sulfonamide, Antidiabetica und Saluretica.

1. Arbeitsmethode:

Wie bei der Intracutantestung von Arzneimittelzusatzstoffen so wurden auch hier ausschließlich männliche Meerschweinchen gleichen Alters und des selben Gewichts verwendet. Die Vorbehandlung der Tiere unterschied sich lediglich in einer anderen Markierung der Injektionsstellen. Die Injektionstechnik war die gleiche, das Injektionsvolumen betrug ebenfalls 0,05 ml. Analog bildeten sich auch hierbei in der Regel deutlich erhabene Quaddeln mit einem Durchmesser von ca. 2-3 mm. Abgelesen wurden die Reaktionen nach 24, 48 und 72 Stunden.

In einer ersten Versuchsreihe wurden sämtliche in Ampullenform zur Verfügung stehende Praeparate der Sulfonamide und oralen Antidiabetica (sog. Testampullen) sowie der Thiazide getestet.

In einer zweiten Versuchsreihe wurden Tabletten-Reinsubstanzen, die freundlicherweise von den jeweiligen pharmazeutischen Firmen zur Verfügung gestellt wurden, zunächst ohne Berücksichtigung der Löslichkeitsverhältnisse der Substanzen, getestet. Es wurden Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung erstellt. Die der Tablette entsprechende Menge Reinsubstanz, exakt abgewogen, wurde in 1 ml isotonischer Kochsalzlösung suspendiert, sodann wurde eine fortlaufende Verdünnungsreihe analog der ersten Versuchsreihe angefertigt.

Die beim Tierversuch zu injizierenden Substanzen wurden in einer Verdünnungsreihe von 10^{-1}, -2, -3, -4 gelöst. Der Ver-

-dünnungsreihe vorgelegt wurden beim Tiertest zwei Quaddeln mit a. unverdünntem Ampulleninhalt und b. verdünntem Ampulleninhalt im Mischungsverhältnis 1:1. Wie sich im Tierversuch zeigte, führten diese beiden Quaddeln bei einzelnen Substanzen zu schweren Reaktionen, teils zu tiefen Nekrosen. Bei der Testung auf menschlicher Haut wurde verständlicher Weise auf diese hohen Konzentrationen verzichtet. In dieser Testreihe (auf menschlicher Haut) beginnt somit die Verdünnungsreihe bei $1o^{-1}$.

Die Intracutaninjektion von suspendierten Substanzen gestaltete sich sehr schwierig, da die spezifisch schwereren, wasserunlöslichen Reinsubstanzkristalle im Zylinder der Tuberculin-Injektionsspritze sowie in den Pipetten bei der Erstellung der Injektionslösungen, trotz ständigen Schüttelns, durchwegs sedimentierten. Es ist verständlich, dass unter Berücksichtigung dieses Umstandes über die wirklich intracutan eingebrachte Quantität trotz oder "wegen" der Verdünnungsreihe, keine gültige Aussage gemacht werden kann. Die Abweichquote dürfte mindestens 3o-5o% erreichen. Gleiches gilt für die dritte Versuchsreihe. Hierbei wurden Orginaltabletten der jeweiligen Medikamente zum Zweck der Testung des "Tablettenträgers" suspendiert und in gleicher Weise intracutan eingebracht.

In einer vierten Versuchsreihe wurden nun die in Frage kommenden Lösungssubstanzen wie Methanol, Aethanol, Aceton, HCL und NaOH, Aether usw. getestet, ebenfalls in fortlaufenden Verdünnungsreihen. Endlich wurden in einer fünften und letzten "orientierenden" Testreihe die Reinsubstanzen, gelöst in den dafür in Frage kommenden Lösungssubstanzen, auf ihre Hautverträglichkeit und Hautreaktionen geprüft. Da im Tierversuch auch hierbei, selbst in hohen Ver-

-dünnungen, Nekrosen-Erosions-und Ulcerationsbildung zu beobachten war, wurde von einer Testung "auf menschlicher Haut" bez. am Patienten abgesehen.

2. Bewertung der Reaktionen:

Wie bei der intracutanen Testung von Medikamentzusatzstoffen so gilt auch hier die

Bewertung 4: Nekrosenbildung, Erosions-und Ulcusbildung.
Bewertung 3: Zentralanaemische Reaktion mit Infiltrat.
Bewertung 2: Tastbares Infiltrat im Sinn einer Papelbildung.
Bewertung 1: Deutliche Rötung .
Bewertung $\pm$: Erythembildung an der Einstichstelle.
Bewertung ϕ: Keinerlei Reaktion.
Zwischenbewertungen 1-2, und 2-1 bedeuten eine Zu-oder Abnahme des Lokalbefunds innerhalb des Ablesezeitraums.

Probeexcisionen:
Probeexcisionen wurden je nach Befund zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen, teils nach 72 Stunden, teils nach 4-5 Tagen. Die zum spätesten Zeitpunkt entnommenen Probeexisionen wurden ca. 1 Woche post Injektionem durchgeführt. Die Beurteilung derselben finden sich unter Punkt III, "Besprechung der Untersuchungsergebnisse."

Die folgenden Tabellen enthalten die makroskopischen Befunde der durchgeführten Intracutantests am Meerschweinchen mit verdünnten Sulfonamiden, Sulfonyl-Harnstoffen und Thiaziden, Tabletten-und Reinsubstanz sowie der Lösungssubstanzen. Im Anschluss folgen die makroskopischen Untersuchungsergebnisse auf "menschlicher Haut" beziehungsweise am Patienten.

Tabelle IV. Testergenisse von Ampullen-Inhalt am Meerschweinchen.

Befund nach 24^{h}.

Tier No:		1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
121	Sulfuno:	3	3	2	1	±	ø
	Esidrix:	3	3	2	2	1	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	2	±	ø	ø	ø	ø
122	Sulfuno:	3	3	2	ø	ø	ø
	Esidrix:	3	2	3	2	±	ø
	Lasix:	1	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	3	2	±	±	ø	ø
123	Sulfuno:	3	2	2	1	ø	ø
	Esidrix:	3	3	2	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	3	2	±	ø	ø	ø
124	Sulfuno:	3	3	2	±	ø	ø
	Esidrix:	3	3	2	1	ø	ø
	Lasix:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	2	2	1	ø	ø	ø
125	Sulfuno:	3	3	2	1	ø	ø
	Esidrix:	3	2	2	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	1	1	ø	ø	ø	ø

Befund nach 48 h.

Tier No:		1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
121	Sulfuno:	2	2	±	ø	ø	ø
	Esidrix:	3	2	1	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	ø	ø	ø	ø	ø
122	Sulfuno:	2	2	±	ø	ø	ø
	Esidrix:	4	2	±	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	2	1	ø	ø	ø	ø
123	Sulfuno:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Esidrix:	2	1	+	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	1	±	ø	ø	ø	ø
124	Sulfuno:	3	2	1	ø	ø	ø
	Esidrix:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	1	±	ø	ø	ø	ø
125	Sulfuno:	4	2	±	ø	ø	ø
	Esidrix:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach 72^{h}.

Tier No:		1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
121	Sulfuno:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Esidrix:	2	1	±	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
122	Sulfuno:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Esidrix:	4	1	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	±	ø	ø	ø	ø
123	Sulfuno:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Esidrix:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	ø	ø	ø	ø	ø
124	Sulfuno:	3	1	±	ø	ø	ø
	Esidrix:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	ø	ø	ø	ø	ø
125	Sulfuno:	4	2	ø	ø	ø	ø
	Esidrix:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Lasix:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rastinon:	±	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach $24^{h.}$

Tier No:		1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
126	Redul:	3	3	1	±	ø	ø
	Madribon:	2	2	±	ø	ø	ø
	Orisul:	2	2	1	ø	ø	ø
	Durenat:	3	2	1	±	ø	ø
127	Redul:	3	3	1	1	ø	ø
	Madribon:	3	2	1	ø	ø	ø
	Orisul:	2	2	1	ø	ø	ø
	Durenat:	3	2	1	±	ø	ø
128	Redul:	3	3	2	±	ø	ø
	Madribon:	2	1	±	ø	ø	ø
	Orisul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	3	2	1	±	ø	ø
129	Redul:	3	2	1	ø	ø	ø
	Madribon:	2	1	±	ø	ø	ø
	Orisul:	2	1	±	ø	ø	ø
	Durenat:	2	1	±	ø	ø	ø
13o	Redul:	3	3	2	±	ø	ø
	Madribon:	2	1	±	ø	ø	ø
	Orisul:	2	2	1	±	ø	ø
	Durenat:	3	2	±	ø	ø	ø

Befund nach $48^{h.}$

Tier No:		1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
126	Redul:	3	2	±	ø	ø	ø
	Madribon:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	2	1	±	ø	ø	ø
127	Redul:	4	3	±	ø	ø	ø
	Madribon:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	2	1	±	ø	ø	ø
128	Redul:	3	2	1	ø	ø	ø
	Madribon:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	2	2	±	ø	ø	ø
129	Redul:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Madribon:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	1	1	ø	ø	ø	ø
130	Redul:	3	2	1	ø	ø	ø
	Madribon:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	2	1	ø	ø	ø	ø

Befund nach $72^{h.}$

Tier No:		1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
126	Redul:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Madribon:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	1	1	ø	ø	ø	ø
127	Redul:	4	3	ø	ø	ø	ø
	Madribon:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	1	1	ø	ø	ø	ø
128	Redul:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Madribon:	1	ø	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	2	1	ø	ø	ø	ø
129	Redul:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Madribon:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	1	±	ø	ø	ø	ø
13o	Redul:	2	1	±	ø	ø	ø
	Madribon:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Orisul:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Durenat:	1	1	ø	ø	ø	ø

Befund nach 24h.

Tier No:		1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
131	Euvernil:	3	3	1	±	ø	ø
	Badional:	4	3	2	±	ø	ø
	Aristamid:	3	2	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	3	2	±	ø	ø
132	Euvernil:	3	2	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	3	2	1	ø	ø
	Aristamid:	3	3	2	±	ø	ø
	Gantrisin:	4	3	2	ø	ø	ø
133	Euvernil:	3	2	1	ø	ø	ø
	Badional:	4	3	2	±	ø	ø
	Aristamid:	3	2	1	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	2	1	ø	ø
134	Euvernil:	3	2	2	ø	ø	ø
	Badional:	4	3	2	ø	ø	ø
	Aristamid:	3	3	1	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	3	2	±	ø	ø
135	Euvernil:	3	2	1	ø	ø	ø
	Badional:	4	3	2	1	ø	ø
	Aristamid:	3	3	1	±	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	2	±	ø	ø

Befund nach 48h.

Tier No:		1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
131	Euvernil:	3	2	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	3	1	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	1	ø	ø	ø
132	Euvernil:	2	1	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	±	ø	ø
	Aristamid:	3	2	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	1	±	ø	ø
133	Euvernil:	2	1	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	±	ø	ø
	Aristamid:	4	1	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	3	±	ø	ø
134	Euvernil:	2	2	1	ø	ø	ø
	Badional:	4	3	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	2	2	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	3	1	±	ø	ø
135	Euvernil:	2	1	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	±	ø	ø
	Aristamid:	2	2	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	2	±	ø	ø

Befund nach 72^{h}.

Tier No:		1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
131	Euvernil:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	1	ø	ø	ø
132	Euvernil:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	2	2	±	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	1	ø	ø	ø
133	Euvernil:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	4	1	ø	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	2	ø	ø	ø
134	Euvernil:	1	1	±	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	1	ø	ø	ø
135	Euvernil:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Badional:	4	4	1	ø	ø	ø
	Aristamid:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Gantrisin:	4	4	2	ø	ø	ø

Befund nach $24^{h.}$

Tier No:	Tabletten:	1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
136	Hygroton:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
137	Hygroton:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	±	ø	ø	ø	ø	ø
138	Hygroton:	1	1	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	±	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach $72^{h.}$

Tier No:

136	Hygroton:	2	2	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	2	2	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
137	Hygroton:	2	2	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	2	2	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	+	+	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
138	Hygroton:	2	2	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	2	1-2	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach $96^{h.}$: unverändert.

Befund nach 24 h.

Tier No:	Reinsubstanz:	1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
139	Hygroton:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	±	ø	ø	ø	ø	ø
140	Hygroton:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	1	±	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	±	ø	ø	ø	ø	ø
141	Hygroton:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	±	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach 72 h.

Tier No:

139	Hygroton:	1	ø	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	1	ø	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
140	Hygroton:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
141	Hygroton:	±	ø	ø	ø	ø	ø
	Saltucin:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Rodiuran:	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	Drenusil:	ø	ø	ø	ø	ø	ø

Befund nach 96 h.: unverändert.

Befund nach 12 h.

Tier No:	Lösungssubstanzen:	1	1/1	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}
142	Methyl-Alkohol:	3	3	2	±	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	3	2	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	4	3	2	±	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	4	3-4	±	ø
	Aceton:	3	3	1	ø	ø	ø
	Benzol:	3	2	±	ø	ø	ø
143	Methyl-Alkohol:	3	2	1	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	2	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	3	3	2	±	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	4	1	ø	ø
	Aceton:	3	2	1	ø	ø	ø
	Benzol:	3	3	1	ø	ø	ø
144	Methyl-Alkohol:	3	3	1	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	3	2	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	3	3	2	±	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	3	2	±	ø
	Aceton:	3	3	1	ø	ø	ø
	Benzol:	3	2	1	ø	ø	ø

Befund nach 24 h.

Tier No:							
142	Methyl-Alkohol:	3	3	±	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	3	1	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	4	4	3	1	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	4	4	ø	ø
	Aceton:	4	4	1	±	ø	ø
	Benzol:	4	3	1	ø	ø	ø
143	Methyl-Alkohol:	4	2	1	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	4	4	3	ø	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	4	3-4	±	ø
	Aceton:	4	3	1	ø	ø	ø
	Benzol:	4	3	1	ø	ø	ø
144	Methyl-Alkohol:	3	3	1	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	3	2	±	ø	ø	ø
	1/10 n HCL:	4	4	3	±	ø	ø
	1/10 n NaOH:	4	4	3-4	1-2	ø	ø
	Aceton:	4	2	1	ø	ø	ø
	Benzol:	4	2-3	1	ø	ø	ø

Befund nach 48 h.

Tier No:	Lösungssubstanzen:	1	1/1	$1o^{-1}$	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$	$1o^{-4}$
142	Methyl-Alkohol:	4	2	±	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	+	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	1	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	4	ø	ø
	Aceton:	4	4	2	±	ø	ø
	Benzol:	4	2	±	ø	ø	ø
143	Methyl-Alkohol:	2	1	1	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	+	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	±	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	4	ø	ø
	Aceton:	4	2	±	ø	ø	ø
	Benzol:	4	1-2	±	ø	ø	ø
144	Methyl-Alkohol:	4	2	±	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	3	2	±	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	±	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	1-2	ø	ø
	Aceton:	4	2	±	ø	ø	ø
	Benzol:	4	2	1	ø	ø	ø

Befund nach 72 h.

Tier No:							
142	Methyl-Alkohol:	4	2	ø	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	ø	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	ø	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	3-4	ø	ø
	Aceton:	4	4	1	ø	ø	ø
	Benzol:	4	2	ø	ø	ø	ø
143	Methyl-Alkohol:	2	1	ø	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	ø	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	ø	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	4	ø	ø
	Aceton:	4	2	±	ø	ø	ø
	Benzol:	4	2	ø	ø	ø	ø
144	Methyl-Alkohol:	4	2	ø	ø	ø	ø
	Aethyl-Alkohol:	2	1	ø	ø	ø	ø
	1/1o n HCL:	4	4	4	ø	ø	ø
	1/1o n NaOH:	4	4	4	2	ø	ø
	Aceton:	4	1	ø	ø	ø	ø
	Benzol:	4	2	ø	ø	ø	ø

Tabelle V. Testergenisse von Ampulleninhalt am Patienten.

Befund nach $24^{h.}$

Esidrix:			Ampullen-Inhalt.	1/1o	1/5o	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$
R. K.	♀	58J	Unterlippenspinaliom	±	ø	ø	ø
C. K.	♀	18J	Striäre Psoriasis	±	ø	ø	ø
K. D.	♀	64J	Psoriasis c. pust.	±	ø	ø	ø
L. H.	♀	61J	Derm. herp. Duhring	±	ø	ø	ø
Lasix:							
L. A.	♀	26J	Psoriasis vulg.	ø	ø	ø	ø
A. S.	♀	62J	Sklerodermie	ø	ø	ø	ø
J. R.	♀	16J	Kontaktekzem	ø	ø	ø	ø
E. H.	♀	66J	Sklerodermie	ø	ø	ø	ø
Rastinon:							
R. W.	♂	43J	Tinea corporis	ø	ø	ø	ø
E. P.	♂	57J	Capill. Haemangiom	±	ø	ø	ø
A K.	♂	16J	Syphilis II	±	ø	ø	ø
J. K.	♂	14J	Naevus naevocell.	ø	ø	ø	ø
Durenat:							
G. H.	♂	17J	Lichtdermatose	ø	ø	ø	ø
V. S.	♂	1oJ	Naev. pigm.	ø	ø	ø	ø
J. R.	♂	64J	Ulcera crurum	±	ø	ø	ø
A. A.	♂	71J	Decubitus	±	ø	ø	ø

Name: Geschl: Alter: Diagnose:

Befund nach $48^{h.}$: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach $72^{h.}$: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 24h.

Sulfuno:		Ampullen-Inhalt.	1/1o	1/5o	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$
E. A. ♂ 36J		Ulcus cruris	±	ø	ø	ø
G. G. ♂ 16J		Akne vulgaris	ø	ø	ø	ø
K. S. ♂ 32J		Penis-Oedem	±	ø	ø	ø
G. H. ♂ 25J		Syphilis II	±	ø	ø	ø
Madribon:						
E. P. ♂ 39J		Psoriasis vulg.	±	ø	ø	ø
J. F. ♂ 33J		Psoriasis vulg.	±	ø	ø	ø
R. G. ♂ 56J		Dermoepidermitis.	±	ø	ø	ø
F. E. ♂ 24J		Psoriasis vulg.	±	ø	ø	ø
Orisul:						
R. M. ♂ 47J		Purpura	±	ø	ø	ø
L. S. ♂ 77J		Psoriasis vulg.	ø	ø	ø	ø
H. K. ♂ 29J		Psoriasis vulg.	±	ø	ø	ø
J. L. ♂ 69J		Lupus vulgaris	1-2	ø	ø	ø
Redul:						
A. E. ♂ 62J		Ulcus cruris	ø	ø	ø	ø
J. K. ♂ 56J		Sklerodermie	ø	ø	ø	ø
R. W. ♂ 39J		Unterlippenspinaliom	ø	ø	ø	ø
H. K. ♂ 47J		Kontaktekzem	ø	ø	ø	ø

Name: Geschl: Alter: Diagnose:

Befund nach 48h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 72h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 24 h.

Aristamid:			Ampullen-Inhalt.	1/10	1/50	10^{-2}	10^{-3}
P. O.	♀	42J	Haemangiom	1	ø	ø	ø
H. F.	♀	82J	Ulcus cruris	1-2	±	ø	ø
P. E.	♀	57J	Capill. Angiom	±	ø	ø	ø
B. R.	♀	71J	Ulcus cruris	ø	ø	ø	ø
Euvernil:							
G. B.	♀	32J	Tinea unguium	±	ø	ø	ø
J. K.	♀	14J	Naev. naevocell.	±	ø	ø	ø
T. G.	♀	22J	Kontaktekzem	ø	ø	ø	ø
W. R.	♀	43J	Tinea corporis	ø	ø	ø	ø
Badional:							
H. G.	♂	17J	Lichtdermatose	1-2	±	ø	ø
E. A.	♂	62J	Ulcus cruris	2	1-2	ø	ø
S. O.	♂	64J	Ulcus cruris	1-2	±	ø	ø
S. W.	♂	16J	Naev. naevocell.	1	±	ø	ø
Gantrisin:							
H. G.	♂	25J	Syphilis II	1	ø	ø	ø
S. K.	♂	32J	Penis-Oedem	1-2	ø	ø	ø
L. R.	♂	21J	Urticaria	±	ø	ø	ø
G. R.	♂	56J	Dermoepiderm.	±	ø	ø	ø

Befund nach 48 h.: Pos. Befunde in deutl. Rückbildung.

Befund nach 72 h.: Sämtl. Injektionsstellen neg.

Befund nach 24h.

Saltucin:			Tablettensubstanz:	1/1o	1/5o	$1o^{-2}$	$1o^{-3}$
K. H.	♀	49J	Pruritus	1-2	±	ø	ø
H. A.	♀	72J	Ulc. cruris	1-2	±	ø	ø
S. A.	♀	69J	Lichen ruber	1-2	ø	ø	ø
M. W.	♀	12J	Narbenkelloid	±	ø	ø	ø
Drenusil:							
K. H.	♀	49J	Pruritus	ø	ø	ø	ø
H. A.	♀	72J	Ulc. cruris	±	ø	ø	ø
S. A.	♀	69J	Lichen ruber	ø	ø	ø	ø
M. W.	♀	12J	Narbenkelloid	ø	ø	ø	ø
Rodiuran:							
S. C.	♀	12J	Neurodermitis const.	2	±	ø	ø
B. E.	♀	42J	Pruritus	2	±	ø	ø
K. M.	♀	26J	Naevus naevocell.	2	1-2	ø	ø
S. A.	♀	83J	Ulcus cruris	1-2	ø	ø	ø
Hygroton:							
S. C.	♀	12J	Neurodermitis const.	ø	ø	ø	ø
B. E.	♀	42J	Pruritus	ø	ø	ø	ø
K. M.	♀	26J	Naevus naevocell.	±	ø	ø	ø
S. A.	♀	83J	Ulcus cruris	±	ø	ø	ø

Befund nach 48h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 72h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 24 h.

Saltucin:			Reinsubstanzen:	1/10	1/50	10^{-2}	10^{-3}
S. K.	♂	32J	Penis-Oedem	1	ø	ø	ø
H. G.	♂	25J	Syphilis II	±	ø	ø	ø
G. R.	♂	56J	Dermoepiderm.	±	ø	ø	ø
L. R.	♂	21J	Urticaria	±	ø	ø	ø
Drenusil:							
S. K.	♂	32J	Penis-Oedem	ø	ø	ø	ø
H. G.	♂	25J	Syphilis II	ø	ø	ø	ø
G. R.	♂	56J	Dermoepiderm.	ø	ø	ø	ø
L. R.	♂	21J	Urticaria	ø	ø	ø	ø
Rodiuran:							
B. R.	♀	71J	Ulcera crurum	+	ø	ø	ø
P. O.	♀	42J	Haemangiom	ø	ø	ø	ø
G. T.	♀	22J	Kontaktekzem	±	ø	ø	ø
K. I.	♀	14J	Naevus naevocell.	ø	ø	ø	ø
Hygroton:							
B. R.	♀	71J	Ulcera crurum	1	ø	ø	ø
P. O.	♀	42J	Haemangiom	±	ø	ø	ø
G. T.	♀	22J	Kontaktekzem	0	ø	ø	ø
K. I.	♀	14J	Naevus naevocell.	1	ø	ø	ø

Befund nach 48 h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

Befund nach 72 h.: Sämtliche Injektionsstellen neg.

III. Besprechung der Untersuchungsergebnisse:
(Makroskopischer und histologischer Befund.)

Die Reaktion der Haut auf die intracutan eingebrachten Substanzen -Ampullen-Inhalt, Tablettensubstanz und Reinsubstanz- war durchaus unterschiedlich und keinesfalls einheitlich. Teilweise führten die Injektionen im Tierversuch zu Erosions-und Ulcusbildung, teilweise zu entzündlichen Infiltraten, vereinzelt war die Hautverträglichkeit offensichtlich so günstig, dass sich keine auffälligen, makroskopisch sichtbaren Reaktionen einstellten.

Bei den in Ampullen vorhandenen Saluretica, Esidrix und Lasix, zeigte der Lokalbefund nach Injektion von unverdünntem Ampullen-Inhalt (und mit Kochsalzlösung verdünntem Ampullen-Inhalt im Mischungsverhältnis 1:1) Papelbildung mit zentralanaemischer Reaktion und circulärem Entzündungshof. Ohne jedoch zu einer Erosion oder einem Ulcus zu führen, bildeten sich die Hauterscheinungen in der Regel innerhalb von 72-96 Stunden zurück. Lediglich bei einem Versuchstier löste Esidrix eine Erosionsbildung aus. Lasix zeigte eine offensichtlich bessere Hautverträglichkeit, die Reaktionen bildeten sich schneller zurück. In den Verdünnungen $10^{-1, -2}$ usw. fanden sich praktisch keine Reaktionen.

Von den in Ampullenform zur Verfügung stehenden "oralen Antidiabetica", dem Sulfonamidderivat Rastinon und dem Glycodiazin Redul, ist den Ergebnissen entsprechend, gleiches zu berichten. Hier war die Rückbildungstendenz der Hauterscheinungen noch deutlicher. Selbst die mit reinem Ampullen-Inhalt durchgeführten Injektionen führten, abgesehen wiederum von einer Ausnahme, zu keinen weiteren Epidermisschäden. Auch hier war die Hautverträglichkeit der Verdünnungen $10^{-1, -2}$ usw. makroskopisch als einwandfrei zu bezeichnen.

Am eindrucksvollsten waren die Unterschiede der Lokalreaktionen bei der intracutanen Injektion von Sulfonamiden. Während der unverdünnte Ampullen-Inhalt von Madribon, Durenat, Orisul, Aristamid und Sulfuno nach anfänglicher Papelbildung mit zentralanaemischer Reaktion gute Rückbildungstendenz ohne Ausbildung einer Erosion zeigten, gab es bei den mit Gantrisin und Badional gesetzten Intracutan-Quaddeln schon kurzfristig nach der Injektion deutlich ausgeprägte haemorrhagische Nekrosen.
Die Ulcerationen erweckten den Eindruck eines ausgestanzten Loches und zeigten selbst nach 8 Tagen nur geringe Abheilungstendenz. Einige Probe-Excisionen, entnommen zu unterschiedlichen Zeitpunkten, wiesen folgende Befunde auf:

"Intracutan-Quaddeln mit Sulfonamid-Ampulleninhalt bei nachfolgender Nekrosebildung. Excisionsstellen: Bauchhaut eines Meerschweinchens. Injizierte Substanz: Badional und Gantrisin.
a. halbbohnengrosses Gewebsstück, entnommen 5 Tage post Injekt.
b. reichl. linsengrosses Gewebsstück, entnommen 7 Tage p. Injekt.
Histologisch:
a) Im zentralen Anteil des Gewebsstückes besteht eine sehr stark ausgeprägte, chronisch-fibroplastische Entzündung. Mit Aussparung eines bandförmigen Streifens von subcutanem Fettgewebe reicht diese vom unteren Corium bis zu einer unterhalb der quergestreiften Muskulatur gelegenen lockeren Gewebsschicht, wobei die Muskulatur durchsetzt wird. Am stärksten ausgeprägt finden sich die Veränderungen im Bereich der unteren Subcutis. Daselbst besteht an umschriebener Stelle eine obliterierende proliferierende Arteriitis. Oberhalb dieses Bereichs, dem Versorgungsgebiet offenbar entsprechend, eine bis zur Mitte des Coriums reichende Ulceration, die partiell reepithelisiert ist. Neben einer örtlich granulierenden Entzün-

dung findet sich im Randgebiet eine pseudocarcinomatöse, vorwiegend folliculär gebundene und von Follikeln ausgehende Epithelhyperplasie. Diese erinnert sehr an Veränderungen, die vom Keratoakanthom her bekannt sind.
Fremdkörperpartikel sind nicht nachweisbar; einzelne mehrkernige Riesenzellen, die ebenfalls keine Fremdkörpereinschlüsse erkennen lassen, dürften auf den chronisch-entzündlichen Prozess im Bereich der Subcutis, die stellenweise eine angedeutete Wucheratrophie zeigt, zu beziehen sein.

Zu Excisat b)

In größerem Ausmaß spielt sich im subcutanem Fettgewebe eine stark ausgeprägte leucozytäre, zur Abscedierung neigende Entzündung ab, die bis an die Epidermis heran und hinein reicht. Im epidermalen Bereich ausgedehnte Blutung; Auflagerungen krustenbildenden Materials an der Epidermisoberfläche. Im unteren Anteil des Fettgewebes gewinnt die Entzündung mehr chronisch-fibroplastischen Charakter, der an Intensität nach der Tiefe zunimmt. Auch hier wird die Muskulatur durch faserbildende Gewebszellen durchsetzt. Im Randgebiet geringfügige Wucheratrophie des Fettgewebes sowie stärkere Mesenchymaktivierung im Bindegewebe. Fremdkörperpartikel-Riesenzellen kleineren Ausmaßes ohne erkennbare Einschlüsse. - Obliterierende Gefäßprozesse sind in den vorliegenden Stufenschnitten nicht aufzufinden.

Es liegt somit die Vermutung nahe, dass die vorwiegend im Fettgewebe sich abspielende Entzündung im Paeparat A als Begleiterscheinung zu einer obliterierenden Endarteriitis geführt hat, die somit kaum als die alleinige Ursache der oben beschriebenen Ulceration gelten dürfte (Dr. Oehlschlaegel).

In den Verdünnungen 10^{-1}, $^{-2}$usw. wiesen auch die Sulfonamide, inclusive Gantrisin und Badional, nach anfänglicher Papelbildung und entzündlicher Rötung im Injektionsstellenbereich, gute Abheilungstendenz auf, ohne dass es zu Epidermisschäden ernsterer Natur kam.

Anderer Art waren die Reaktionen der Haut auf die intracutan eingebrachten Aufschwemmungen von Thiazid-Reinsubstanz und Thiazid-Tabletten. Es entstanden deutliche Papeln die bei Palpation den Eindruck eines harten Infitrats erweckten. Besonders bei den mit Tabletten-Aufschwemmungen injizierten Quaddeln schien es als ob die Konsistenz der Papeln im Lauf der Beobachtungszeit ständig zunehme. Zu einer Erosions-und Ulcusausbildung kam es in keinem Falle. Makroskopisch entstand der Eindruck, es seien Fremdkörpergranulome entstanden. Probe-Excisionen entnommen am 4. und 5. Tag, erbrachten als Befund:

"Intracutan-Quaddeln mit Tablettensuspension bei nachfolgender Infiltratbildung. Excisionsstellen: Bauchhaut eines Meerschweinchens. Injizierte Substanz: Rodiuran-Tablettensuspension.

a) fast bohnengrosses Gewebsstück, entnommen am 4. Tag post Injekt.

b) etwa halbbohnengrosses Gewebsstück, entnommen am 5. Tag p. Injekt.

Histologisch:

zu a) Im Zentrum des Excisates ein ausgedehntes, vom unteren Corium bis an die Muskulatur heranreichendes und somit die gesamte Subcutis einbeziehendes Oedem. Hierdurch stärkere Auseinanderdrängung der bindegewebigen Strukturen. Dem Oedem sind zahlreiche Leukozyten beigemengt, die häufig Cytoklasie zeigen. Zusätzliche Vermehrung der Histiozyten, zumTeil auch Beimengung von einzelnen Lymphozyten. Im nicht oedematösem Randgebiet vorwiegend leukozytäre und histiozytäre Infiltration. An diese schließt sich nach peripher eine mäßige Mesenchymaktivierung an. -Vorwiegend im oedematösen Bereich

zahlreiche kristalloide Fremdkörper; eine Phagozytose oder die Ausbildung von Fremdkörperriesenzellen ist nicht zu beobachten.

zu b) Grundsätzlich gleicher Befund wie oben beschrieben, jedoch etwas stärkere Ausprägung des Oedems sowie auch etwas stärkere leukozytäre Umgebungsreaktion. An einer einzelnen Stelle ist eine mehrkernige Fremdkörperriesenzelle zu sehen, die jedoch keine Einschlusspartikel erkennen läßt" (Dr. Oehlschlaegel).

In den Verdünnungen 10^{-1}, $^{-2}$usw. war eine Papelbildung makroskopisch und palpatorisch nicht auszumachen, selbst eine Rötung im Bereich der Einstichstellen war nicht festzustellen.

Die lokale Reaktion bei der Prüfung der Lösungssubstanzen - 1/10n HCl, 1/10 n NaOH, Methyl-und Aethylalkohol, Benzol und Aceton -auf ihre Hautverträglichkeit im Intracutantest fiel am eindrucksvollsten aus. 10-20 min. post Injektionem entstanden bei den mit 1/10 n HCl und 1/10 n NaOH gesetzten Quaddeln, Kolliquativ-Nekrosen von bis Pfenniggröße mit massiven Blutkrusten. Selbst in den Verdünnungen 10^{-1} und teilweise 10^{-2} entstanden Epidermisschäden, zumindest aber eine ausgeprägte Rötung im Bereich der Einstichstellen. Methyl-und Aethylalkohol lösten in den Verdünnungen ab 10^{-1} keine Ulcusbildung aus, ebenso Benzol und Aceton.

Schließlich wurde orientierend Silubin (Butyl-Biguanid)-gelöst in Methyl-und Aethylalkohol sowie in isotonischer Kochsalzlösung -einer Prüfung auf seine Hautverträglichkeit unterzogen. Die Verträglichkeit in der Verdünnung 10^{-1} erwies sich als gut , es entstanden keine besonders auffälligen Hautreaktionen.

Die Prüfung auf"menschlicher Haut" sämtlicher bereits im Tier-

-versuch getesteter Sulfonamidabkömmlinge, durchgeführt am Patienten beginnend bei einer Verdünnung von 10^{-1}, ergab in keinem Fall einen Epidermisschaden. Praktisch zeigte sich, sieht man von einer Rötung im Bereich der Injektionsstellen und einer kurzfristig dauernden Infiltratsbildung mässigen Grades ab, keine auffällige Reaktion. Von einer Prüfung der Hautverträglichkeit von Ampullen-Inhalt ohne Verdünnung, wurde wie schon erwähnt, in Anbetracht der Ergebnisse "im Tierversuch" abgesehen.

IV. Praktische Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für den Intracutantest.

Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen folgende Konsequenzen angeraten erscheinen:
Um differenzieren zu können inwieweit im Intracutantest von Sulfonamidabkömmlingen bei positivem Testergebnis ein toxischer Effekt oder eine echte Sensibilisierung vorliegt, ist es notwendig, stets eine Kontrolluntersuchung am "Hautgesunden" mitlaufen zu lassen. Erst ein negativer Befund am "Hautgesunden"ermöglicht die Diagnose einer echten allergischen Reaktion. Des weiteren ist, um ein aussagekorrektes Ergebnis zu erhalten, die Verwendung von Reinsubstanzen in Form von Aufschwemmungen zu empfehlen, selbst wenn die jeweilige Substanz nicht wasserlöslich sein sollte. Testet man mit Ampullen-Inhalt, läßt sich keine gültige Aussage über die wahre Allergiebereitschaft gegenüber der pharmakologisch aktiven Substanz erstellen, kann das Ergebnis doch durch die Lösungssubstanz oder unbekannte Lösungsvermittler beeinflußt sein. Selbst eine "wasserunlösliche " Sub-

-stanz, intracutan eingebracht, schickt im Lauf der Zeit minimalste Mengen in Lösung, so daß bei bestehender Allergiebereitschaft eine Reaktion ausgelöst wird. Im übrigen -werden Substanzen geprüft deren Hautverträglichkeit noch unbekannt ist- sollte stets mit hohen Verdünnungen, also niedriger Konzentration getestet werden da es, wie der makroskopische und histologische Befund der Untersuchungsergebnisse zeigte, zu nicht unbedeutenden Epidermisschäden und unter anderem zu grossen Ulcerationen kommen kann.

An die pharmazeutische Industrie sei in Anbetracht der nicht unerheblichen Zunahme der Allergierate und der damit zwangsläufigen Testnotwendigkeit die Empfehlung gerichtet, systematisch die Prüfung der Hautverträglichkeit neu entwickelter Substanzen und Pharmaca in die klinische Prüfung miteinzubeziehen. Genau wie bei den Epicutantests die verträglichen Konzentrationen empirisch ermittel werden und in der einschlägigen Literatur jederzeit nachzulesen sind, sollten in gleicher Weise die verträglichen Konzentrationen für den Intracutantest ermittelt und aufgezeichnet werden. In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, was die Sulfonamidabkömmlinge betrifft, einen Anfang zu machen.
Schließlich sei darauf hingewiesen, dass es unumgänglich notwendig wäre, eine vollständige Deklaration der "Medikament-Zusatzstoffe"-also eine komplette Zusammensetzung eines Praeparats, im wissenschaftlichen Prospekt abzugeben.

F. Zusammenfassung:

Nach einem kurzen Überblick über die moderne Medikamentenentwicklungsrichtung -der Konfektionierung der Medikamente- wird auf die dabei entstehenden Gefahren, vornehmlich im Sinn neuer Allergiemomente hingewiesen. Es folgt in einem ersten Abschnitt der vorliegenden Arbeit die Prüfung der Hautverträglichkeit im Intracutantest von Medikament-Zusatzstoffen (Gelatine-Kapselmasse und Medikamentfarbstoffe).

In einem zweiten Abschnitt werden Sulfonamidabkömmlinge (Sulfonamide, orale Antidiabetica und Saluretica)auf ihre Hautverträglichkeit im Intracutantest geprüft. Nachdem zunächst auf die Entwicklung dieser Substanzen eingegangen wird und deren mögliche Nebenwirkungen aufgezeigt werden, folgen die eigenen Untersuchungsergebnisse im Tierversuch sowie "auf menschlicher Haut" am Patienten.
Die Arbeit schließt mit der praktischen Bedeutung der Untersuchungsergebnisse für den Intracutantest.
Die Intracutaninjektion von Kapselmasse und Dragee-Mantel zur Prüfung einer allergischen Reaktionslage ist durchaus möglich, ein grundsätzlicher Einwand ist nicht zu erheben.
Sulfonamidabkömmlinge werden am besten als Aufschwemmung der Reinsubstanzen in isotonischer Lösung(Kochsalzlösung) getestet. Ihre Hautverträglichkeit ist in entsprechenden Verdünnungen als gut zu bezeichnen.

G. Literaturverzeichnis:

No. 1: BOSSE P. und G. BOSSE: Örtl. Anwendung des Prontosils. Fortschr. Therapie. 15/2o2-2o8; Z. f. H. u. G. 63/194o

No. 2: BURCKHARDT W. und T. SUTTER: Photoallergisches Arzneimittelexanthem durch Hydrochlorothiazid. Z. f. H. u. G. 17/1o5-1o8, 1963. Z. f. H. u. G. 115/ 1963-64

No. 3: BURCKHARDT W.: Photoallerg. Ekzem durch Nadisan. Dermatologica: 115/747-748; Z. f. H. u. G. 1o1/1958

No. 4: CALAS E. und P. Y. CASTELAIN: Überempfindlichkeit gegen pharm. Farbstoffe die zum Überzug v. Tabl. verwendet werden. Bull. Soc. franc. Dermat. 65/69 1958; Z. f. H. u. G. 1o2/1958.

No. 5: FELLER J. und H. J. KÜPPER: Über einen Fall von schwerster allerg. Reaktion bei der peroralen Behandl. des Diabetes mell. "Die Medizinische" 1956/1641; Z. f. H. u. G. 97/1957.

No. 6: FILOZ J., R. v. JOUNG and S. K. LINDLEY: Überempfindlichkeit auf Para-Aminosalizylsäure. (PAS.) Arch. med. panamen. 12/68-76, 1963; Z. f. H. u. G. 115/1963.

No. 7: FEGELER F.: Akneiforme Arzneimittelexantheme. Arch. klin. exp. Derm. 219/335-339; Z. f. H. u. G. 117/1964

No. 8: GAUL L. EDWARD: Arzneimittelexantheme nach Sulfonamiden. Arch. of Dermat. 71/74o-742, 1955; Z. f. H. u. G. 93/1955.

No. 9: HARBER C. L. A. M. LASHINSKY und R. C. BAER: Hautveränderungen durch Lichtsensibilität infolge Chlorothiazid und Hydrochlorothiazid. Z. f. H. u. G. 1o5/1959.

No. 10: HORNSTEIN O. und K. FARTASCH: Aktive Schutzimpfung gegen Tetanus als Ursache einer chron. rezidiv. Urticaria. Berufsdermatosen 12/2o4-211, 1964; Z.f.H.u.G. 117/1964

No. 11: HOIGNE R. und U. DAEPPEN: Arzneimittelexantheme. Praxis (Bern) 52/61-67, 1963; Z. f. H. u. G. 114/1963.

No. 12: KIMMIG J.: Hautmanifestationen bei Arzneimittelallergie. "Internist" 3. 697-7o5, 1962; Z. f. H. u. G. 114/1963.

No. 13: KRESBACH H.: Zur Kenntnis der Arzneimittelexantheme durch orale Antidiabetica. (Rastinon und Artosin.) Derm. Wchr. 14o/1o91-1o96; Z. f. H. u. G. 1o5/1959-6o

No. 14: LEBIODA J. M. LIJOMSKA und A. SMIGLA: Toxische epidermale Nekrolyse. Przegl. Derm. 5o/ 11-21; Z. f. H. u. G. 117-118/1964.

No. 15: LOOP v. WERNER: Berichte aus dem Sulfonamid-Labor der NORDMARK-WERKE über Sulfapyrimidine.

No. 16: LANDES E. und I. DATHE: Ein Beitrag zum LYELL-Syndrom. Derm. Wschr. 149/273-277, 1964; Z.f.H.u.G. 117/1964.

No. 17: MACALPINE I. and R. A. HUNTER: Ein Fall wahrer Allergie der durch Hauttests erwiesen und von Sir KENELME DIGBY 1645 beschrieben wurde. Brit. J. Derm. 68/ 61-62, 1956; Z. f. H. u. G. 95/1956.

No. 18: MASONYI L.: Über Arzneimittelallergie.
Wien, Z. f. Med. 41/189-197, 196o; Z.f.H.u.G. 118/196o

No. 19: NORINS A.: Arzneimittelausschlag durch Chlorothiazid.
AMA. Arch. Derm. 79/592; Z. f. H. u. G. 1o5/ 1959.

No. 2o: PIERINI O. D. und S. WAINFELD: Dermatitis venenata durch Anwendung von Sulfonamid-Salben.
Arch. argent. Derm. 5 345-358, 1955; Z.f.H.u.G. 96/56.

No. 21: PEARSON S: Tödliche Agranulozytose nach Sulfonamidbehandl.
Brit. med. J. 4o89; Z. f. H. u. G. 63/194o.

No. 22: RUSZCZAK Z., W. PROSZYSKA und G. BEDNAROWICZ.
Medikam. Hautentzündungen nach äusserl. Gebrauch von Sulfonamiden und Rivanol.
Przegl. Derm. 51/169-174, 1964; Z. f. H. u. G. 117/1964.

No. 23: ROGIN R. J.: Arzneimittelexanthem auf Diuril. (Chlorothiazid)
AMA. Arch. Derm. 78/1o4-505; Z. f. H. u. G. 1o3/1959

No. 24: TAUB R. G. and R. W. HOLLENHORST: Sulfanomide als Ursache toxischer Amblyopie.
Amer. J. Ophthalm. 4o, 486-49o; Z. f. H. u. G. 95/1956.

No. 25: SAILER SEATON: Übergang bakterieller Endokarditis nach Behandlung mit Sulfanilamid in Granulozytopenie mit tödl. Ausgang. Amer. J. clin. Path. 9; Z. f. H. u. G. 63/ 194o.

No. 26: SCARPA C: Betrachtungen d. allergolog. Eigenschaften photodyn. Substanzen. Derm. 7, 311-314; Z. f. H. u. G. 98/1957.

No. 27: SCHREUSS H. TH. und H. IPPEN: Photoallergie, hervorgerufen durch orale Antidiabetica.
Dtsche. med. Wochenschr. 1958, 98-1oo; Z.f.H.u.G. 111/58.

No. 28: SCHEIFFARTH F: Die Arzneiallergie.
Dtsche. med. Zeitschr. 8, 441-444; Z. f. H. u. G. 1oo/1958.

No. 29: STEPHAN U.: Über Arzneimittelexantheme im Kindesalter unter Berücksichtigung der Depot-Sulfonamide.
Dtsche. med. Wschr. 58/1731-1733, 196o; Z.f.H.u.G. 111/61.

No. 3o: WALTHER H. und H. WALZ: Kurzer Beitrag zur Nebenwirkung auf die Haut bei der Anwendung der oralen Antidiabetica.
Ther. d. Gegenw. 95/183-184; Z. f. H. u. G. 96/1956.

No. 31: WALTER H.: Arzneimittelexantheme durch neuere Medikamente unter besonderer Berücksichtigung vasc. Reaktionen.
Arch. klin. exp. Derm. 219/326-331; Z.f.H.u.G. 117/1964.

No. 32: WISKEMANN A. und J. KIMMIG: Photodermatosen durch Arzneistoffe und endogene Sensibilisatoren.
"Internist" 4, 5o9-513, 1963; Z. f. H. u. G. 116/1964.

No. 33: ZINA G. und G. BONU: Vasculo-nekrotische Hautallergie durch toxische Medikamente.
Ann. Derm. Syph. 9o/587-592; Z. f. H. u. G. 116/1964.

No. 34: ZINA G. und G. BONU: Ulceronekrotische Hauterscheinungen durch örtl. Intoleranz auf Sulfonamide.
Dermatologica 115/ 697-7oo; Z. f. H. u. G. 1o1/1958.

No. 35: ZAK G. Frederik, FELLNER J. Michael und GELLER A.
Toxic. epidermal necrolysis. Americ. J. Med. 37/14o-146, 64.
Z. f. H. u. G. 117-118/ 1964/65; S. 128.

Nachtrag:

No. 36: TUREK B. und BARTOSOVA L.
Gefahr der Lokalbehandlung mit Sulfonamiden.
Bratislav. lek. Listy 33/ 817-823; Z. f. H. u. G. 89/1953.

No. 38: RÖCKL H. und W. SPANN.
Epidermolysis acuta toxica (Lyell).
"Der Hautarzt" 14. J. 12. Heft. Dez. 63/ S. 536-540.

Bücher:

(I) H. A. GOTTRON und W. SCHÖNFELD: Dermatologie und Venerologie. Georg Thieme Verlag-Stuttgart. 1959; Band III/Teil 1. "Arzneiexantheme" S. 327

(II) Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten.
J. KIMMIG: Therapie der Haut und Geschlechtskrankheiten. Ergänzungswerk V/1, Bandteil B. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg. 1962
"Sulfonamide" S. 962

(III) WALTER und HEILMEYER: Antibiotica-Fibel.
Georg Thieme Verlag-Stuttgart 1965 Teil II.
"Chemotherapeutica" S. 81

Broschüren:

(IV) Farbwerke HOECHST: Lasix-Symposion-Broschüre.
"Lasix; Ergebnisse des internationalen Furosemid-Symposion in Bad Homburg."

(V) NORDMARK-WERKE: Aus dem Sulfonamid-Labor der Nordmarkwerke: v. LOOP, W. Sulfapyrimidine.

(VI) BOEHRINGER-Mannheim: Wissenschaftl. Prospekt des Praeparats "Artosin".

Lebenslauf:

Als einziger Sohn des Facharztes für Chirurgie und Frauenkrankheiten Dr. med. Fritz Krauss und dessen Ehefrau Klara, geb. Schlampp, wurde ich am 1. 7. 34 in Amberg/OPF. geboren.

Nach 4 jähriger Grundschule in Neumarkt/OPF. besuchte ich das hum. Gymnasium Metten wo ich im Juli 1953 die Reifeprüfung ablegte. Im W. S. -1953 began ich an der L. Maximilians-Universität München das Medizinstudium und legte 1955 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach klinischen Semestern in Wien und Frankfurt, beendete ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen in München im Dezember 196o.

Meine Medizinalassistentenzeit, -insgesamt 3 Jahre- leistete ich im Kreiskrankenhaus Vilsbiburg (Innere Abt.)-im städt. Krankenhaus Düren/Rhld. (Chirurgie) sowie der Universitätsfrauenklinik München (Gynaekologie) ab.
Im Oktober 1963 habe ich vom Bay. Innenministerium die Approbation als Arzt erhalten.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite eine Dissertationsarbeit zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Krauss

Anhang.

Folgenden pharm. Firmen die mir durch Überlassung von Informationsmaterial und wissenschaftl. Prospekten sowie Praeparaten und Reinsubstanzen wertvolle Hilfe leisteten, sei verbindlichster Dank gesagt:

Boehringer Mannheim: Saltucin, Nadisan, Artosin.
Boehringer Ingelheim: Rodiuran.
C i b a: Esidrix, Navidrex, Elkosin und Orisul.
Geigy: Hygroton.
Grünenthal: Tardamid und Silubin.
Hoechst: Lasix.
Merck: Esmarin, Pallidin.
Nordmark: Aristamid und Sulfuno.
Lederle: Diamox und Lederkyn.
Pfizer: Drenusil.
Roche: Madribon und Gantrisin.
Sandoz: Brinaldix.
Sharp u. Dohm: Chlotride u. Dichlotride.
Schering / Bayer: Durenat und Redul.
Sanol-Werke: Dehydrosanol.

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10
Tel. 54143